Health Canada Santé Canada

STRENGTHENING THE POLICY–RESEARCH CONNECTION

ISSUE 6, JUNE 2003

Health Policy Research Bulletin

Antimicrobial Resistance: Keeping It In the Box!

The use of antimicrobial drugs, such as antibiotics, to treat infectious diseases is one of the most important milestones in the history of medicine. However, because of the widespread use of these drugs, many strains of the major classes of disease-causing bacteria are now resistant to one or more antibiotics. The growth and spread of resistant microorganisms has become a significant global health issue that has serious and potentially irreversible consequences.

Drawing on evidence from both laboratory research and surveillance monitoring, this issue of the *Health Policy Research Bulletin*:

- describes how microorganisms develop resistance through a process of natural selection and explains how and why antimicrobial resistance (AMR) has become such a complex problem
- explores how the inappropriate use of antimicrobials in human and veterinary medicine, and animal husbandry has contributed to the problem
- examines the impact of AMR on health and the health care system as treatment options become increasingly limited by the diminishing supply of safe, effective and affordable drugs
- explains why a strong evidence base is needed for developing strategies to prevent and control the spread of drug-resistant microorganisms

Finally, although many questions remain, the evidence highlights the need for comprehensive, coordinated action to avert an escalation in resistance and the potential emergence of large-scale outbreaks of drug-resistant infections.

In this Issue

Antimicrobial Resistance (AMR)

An Escalating Policy Issue: Interview 3

Debunking the Myths 5

AMR: What Is It? 8

A Global Health Problem 10

Resistance in Animals 11

Building the Evidence Base 12

From Science to Policy 13

Using Data to Inform Decisions 14

Mark Your Calendar 15

Canada

Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health.

Health Canada

Acquired resistance: The development of antimicrobial resistance through mutation or acquisition of genetic material from other bacteria or the environment.

Antibiotics: Natural or synthetic drug substances used to treat infections caused by bacteria.

Antimicrobials: Natural, semi-synthetic or synthetic substances that are capable of killing or inhibiting the growth of microorganisms. These agents include antibiotics, antivirals, antifungals, disinfectants, antiseptics and sanitizers.

Antimicrobial drug residue: Any compound present in the edible tissue of treated animals that results from the use of an antimicrobial drug product, including the original drug, its metabolites and any substance formed in or on food as a result of the use of this antimicrobial drug.

Antimicrobial resistance: A condition in which a certain antimicrobial agent becomes ineffective in killing or inhibiting the growth of a targeted microorganism.

Bacteria: Single-celled organisms with only one chromosome capable of multiplying by cell division. Many are beneficial; others cause disease in humans, animals and plants.

Commensal bacteria: The normal microflora living on the external and internal surfaces of humans or animals.

Cross resistance: This develops when microbes exposed to one drug develop resistance to other antimicrobials of the same family.

Enteric bacteria: Bacteria which are associated with the intestinal tract of humans and animals, such as *Escherichia, Salmonella* and *Shigella*.

Foodborne pathogens: Bacterial pathogens that can be transmitted from animals to humans through the food chain.

Intrinsic resistance: The ability of bacterial species to thrive in the presence of antimicrobial agents due to inherent characteristics of the organisms.

Microorganism or microbe: Single cell organisms that are too small to be visible to the naked eye, including bacteria, fungi, viruses, protozoa and microalgae.

Pathogenic bacteria: Bacterial species capable of causing diseases in animals or humans.

Prophylactic uses: Use of antimicrobials for disease prevention.

Resistance gene: DNA molecules that contribute to the ability of bacterial species to thrive in the presence of antimicrobial agents.

Virulence: The ability of microbial pathogens to invade host cells and cause infections.

Virus: A very small microorganism, consisting primarily of genetic material wrapped in a protein, which can only multiply inside living host cells.

Zoonoses: Diseases transmitted between vertebrate animals to humans.

Health Canada's *Health Policy Research Bulletin* is published three times a year. The Bulletin is part of a larger policy research dissemination program designed to enhance Health Canada's policy-relevant evidence base.

A departmental steering committee guides the development of the Bulletin. The committee is chaired by Cliff Halliwell, Director General of the Applied Research and Analysis Directorate (ARAD) of the Information, Analysis and Connectivity Branch. The Research Management and Dissemination Division (RMDD) within ARAD coordinates the Bulletin's development and production. RMDD would like to thank the steering committee members for their contributions, as well as Nancy Hamilton, Managing Editor, Jaylyn Wong, Assistant Editor, Tiffany Thornton, Coordinator, and Raymonde Sharpe, Distribution. Special thanks go to the Guest Editor of this issue, Diane Kirkpatrick, Director General of the Veterinary Drugs Directorate, Health Products and Food Branch.

We welcome your feedback and suggestions. Please forward your comments and any address changes to bulletininfo@hc-sc.gc.ca or phone (613) 954-8549 or fax (613) 954-0813. Electronic HTML and PDF versions of the Bulletin are available at: http://www.hc-sc.gc.ca/arad-draa

The opinions expressed in these articles, including interpretation of the data, are those of the authors and are not to be taken as official statements of Health Canada.

This publication can be made available in alternative formats upon request.

Permission is granted for non-commercial reproduction provided there is a clear acknowledgment of the source.

Published under the authority of the Minister of Health.

© Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada, 2003

ISSN 1496-466 X 1499-3503 (Online)

Editing, design and layout by Allium Consulting Group Inc.

Publications Mail Agreement Number 4006 9608

Return if undeliverable to:
Health Canada
2750 Sheffield Road, Bay #1
Ottawa, ON K1B 3V9

Antimicrobial Resistance: An Escalating Policy Issue

The following article is based on an interview with **Diane Kirkpatrick**, *Director General, Veterinary Drugs Directorate, Health Products and Food Branch, Health Canada, conducted by Nancy Hamilton, Managing Editor of the* **Health Policy Research Bulletin**.

What is antimicrobial resistance and why is it an important health policy issue?

Antimicrobials are substances like antibiotics and disinfectants, which can kill or inhibit the growth of microorganisms. However, microorganisms can become resistant to antimicrobials, and when this happens they are no longer destroyed by antimicrobial action. This is known as antimicrobial resistance (AMR). AMR develops when microorganisms are either exposed to antimicrobial agents or when resistance genes are transferred from one organism to another (see the article on page 6). We often hear about the creation of "super bugs" in the lay press — this is basically a reflection of the ability of some pathogenic microorganisms to survive in the presence of antimicrobials or, in other words, to resist treatment and propagate further.

The growth of undesirable microorganisms can outpace our ability to control and mitigate their effects on human health and the health of our environment. As a result, AMR has become a significant health issue. It has narrowed our line of defence against bacterial infections and has left us with fewer effective antibiotics, thereby complicating treatment and leading to greater morbidity and mortality. AMR poses serious economic as well as health policy challenges. For example, recent estimates have shown that drug-resistant infections add $14 million to $26 million in direct hospitalization costs to the annual price of health care in Canada.

What does current evidence tell us about the human health risks of AMR?

Although antimicrobials are used in a broad array of applications, available information suggests that the most compelling areas for assessing human health risks relate to antimicrobial use in human and veterinary medicine, and livestock production. Increasingly, patients are being infected with drug-resistant organisms, such as Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-Resistant *Enterococci* and Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. Indeed, resistant bacterial strains have been observed for most of the major infectious diseases in the world, including malaria, tuberculosis, pneumonia and dysentery. In veterinary medicine and livestock production, there is mounting evidence that drug-resistant bacteria are being transferred from animals to humans, possibly through, food that comes from animals, water, or direct or indirect contact (e.g., soil).

While many questions remain unanswered, current evidence underscores the need for intervention to preclude an escalation of resistance and its adverse health consequences. Given the potentially serious and irreversible consequences of AMR if it is left unchecked, authorities are using the Precautionary Principle/Approach to guide risk management decisions (see the article on page 25).

What kinds of strategic policies do we need to prevent AMR and control its spread?

We need to begin by recognizing that private decisions by individuals about the use of antimicrobials — for example, in a health care or agricultural setting — will have an impact on AMR from a general public perspective. Consequently, to prevent the development of AMR and control its spread, action must be taken within a comprehensive public policy that considers the health benefits and risks of antimicrobial use and the impact of interventions on society.

In human medicine, we need to address issues relating to the essential and non-essential uses of antimicrobial drugs, as well as the how, why and when of prescribing these drugs. In veterinary medicine and animal production, we need to look at how antimicrobials are used to promote growth and prevent disease, in addition to their therapeutic uses. We must also examine the impacts on human health of using the same antimicrobials in animals as we do in human medicine. Strategic policies relating to prudent and judicious use of antimicrobials are needed and their development and application will depend on research, surveillance, education, and infection prevention and control efforts.

How is research informing policy in the area of AMR?

Research is of paramount importance in understanding how AMR develops and spreads. Both scientific research and surveillance monitoring are essential to determine the health benefits and risks of antimicrobial use and to assess the impacts of AMR. The resulting information is vital for the development of appropriate risk management strategies and informed policy decisions. To that end, the federal government's interdepartmental AMR Policy and Science Committees are coordinating research and policy-related AMR activities. These committees have prepared an issue identification paper entitled "Antimicrobial Resistance: Developing a Common Understanding" (see "Who's Doing What?" on page 28). This paper summarizes the "knowns and unknowns" relating to AMR and documents key issues for risk assessment and policy development.

What stage is Canada at in the AMR policy development process and what is Health Canada's role?

Notwithstanding the fact that AMR is a much-debated subject in Canada and internationally, steps have been taken to address the issue. Health Canada is spearheading a number of policy development activities that are consistent with the department's overall Decision-Making Framework. AMR surveillance and tracking systems are being established to generate the data and evidence required to conduct comprehensive risk assessments (see the article on page 20). Guidelines have been drafted for evaluating the microbiological safety of veterinary antimicrobials, taking into account potential AMR implications. While we are pursuing this work from a Canadian perspective, we are also benefiting from linkages being forged with experts both nationally and internationally.

The interdepartmental AMR Policy and Science Committees are addressing a number of key priorities, including the prudent and judicious use of antimicrobials, as well as the type of host factors and environmental conditions that contribute to the development and spread of resistance in bacteria. This work is being assisted by the June 2002 Report from the Advisory Committee on Animal Uses of Antimicrobials and Impact on Resistance and Human Health, as well as the work of the Canadian Committee on Antibiotic Resistance (CCAR). As Health Canada's Deputy Minister Ian Green stated in his keynote speech at the 2002 CCAR national AMR policy conference:

"The challenge for all of us is to determine a unified and effective way to prevent the development and control the spread of AMR."

Did You

Did You Know? *is a regular column of the* **Health Policy Research Bulletin** *that explores commonly-held misconceptions about health data and information.*

Kathy Dobbin, *Veterinary Drugs Directorate, Health Products and Food Branch, Health Canada*

All germs are bad.

There are good germs and bad germs. Most of the hundreds of different classes of bacteria are actually good. If you take antibiotics or us antibacterial household products, you will also kill the good germs.

Good germs live on the skin, in the mouth and in the intestines where they help with food digestion and protect against the diseases caused by other bacteria and viruses. Over three trillion bacterial cells — which make up the gut flora — live in the gastrointestinal system. The good bacteria that live on skin are not easily removed by scrubbing.

Bad germs, which can be either viruses or bacteria, cause disease. However, unlike good germs, bad germs usually survive less than 24 hours and are easily removed by scrubbing with regular soap and water.

People who rarely take antibiotics don't need to worry about antimicrobial resistance (AMR).

Bacteria are antibiotic resistant when they cannot be killed by an antibiotic. It is the bacteria that are resistant, not the individual. Even very healthy people who have *never* taken an antibiotic can become infected with antibiotic-resistant bacteria.

Did you know . . . even though antibiotics kill most bacteria, some will survive? It is these survivors that have developed resistance. Antibiotics will not kill resistant germs and, even worse, resistance can be transferred from one bacteria to another.

Antibacterial household products are necessary to get rid of household and pet germs.

These special cleansing products are not required to eliminate household and pet germs. Furthermore, they can kill good bacteria, which decreases our protection against bad germs. Even bathroom germs can be removed effectively by cleaning with soap and water or household bleach, which don't contain antibacterial agents. They will do just as good a job and won't contribute to AMR.

There is no need to worry about AMR because there are so many different kinds of antibiotics.

There are various classes of antibiotics and different classes are effective against different illnesses. However, a number of germs are resistant to multiple antibiotics, which means that the number of antibiotics available to treat your particular illness may be limited — and therefore quite costly!

Look *for more myth busters throughout this issue of the Health Policy Research Bulletin!*

Antimicrobial Resistance

Manisha Mehrotra, *Veterinary Drugs Directorate, Health Products and Food Branch;* **Judy Dougherty**, *Health Care Acquired Infections Division, Population and Public Health Branch; and* **Cornelius Poppe**, *Laboratory for Foodborne Zoonoses, Population and Public Health Branch (Guelph), Health Canada.* *The authors would like to acknowledge the commentary provided by the Canadian Committee on Antibiotic Resistance (CCAR).*

Antimicrobial resistance (AMR) is a natural process in which microorganisms develop and express resistance to antimicrobial substances. Antimicrobials are widely considered to be one of the most important discoveries in the history of medicine.[1] However, their widespread use has led to increasing treatment problems for a number of common infectious diseases, because some strains of the offending bacteria have become resistant to nearly all known antimicrobial agents. In this article, the authors introduce the term "antimicrobial resistance" and explain how and why bacteria develop resistance to antimicrobial agents.

What Are Antimicrobials and Why Are They Used?

Antimicrobials are substances that have the capacity to kill or inhibit the growth of microorganisms. Microorganisms are single cell organisms such as bacteria, fungi and viruses that live virtually everywhere — in soil, air and water, and in the human body. Of the more than 500 different species of bacteria that live in our bodies, some have the potential to cause disease (pathogens), but most are beneficial (commensals) and help with functions such as digesting food and forming barriers against pathogens to prevent infection.

Although antimicrobials can be prepared synthetically, they are also produced naturally as metabolic products of certain bacteria and fungi. For example, some soil bacteria and fungi have the capacity to secrete metabolic products that can inhibit the growth of other soil microbes. This type of antimicrobial action serves to reduce competition and confers an ecological advantage on the microorganisms secreting these antimicrobial substances. It is this unique ability that makes antimicrobial agents (both natural and synthetic) indispensable in controlling the infectious diseases caused by a variety of pathogenic microorganisms.

Over the years, antimicrobials have been used in various ways — most importantly, in human and veterinary medicine to treat infectious disease and in animal husbandry to promote growth and prevent disease in food-producing animals. The use of antimicrobial drugs in human medicine has resulted in spectacular gains in human health and life expectancy.

Why Do Bacteria Develop Resistance?

Unfortunately, microorganisms can and do develop resistance to antimicrobials. When this occurs, the antimicrobial agent is no longer effective in killing or inhibiting the growth of resistant microorganisms. Since the development of resistance is best studied in bacteria, antimicrobial resistance (AMR) is often defined as the capacity of bacteria to survive exposure to a defined concentration of an antimicrobial

substance. Although resistant bacteria are adept at surviving the effects of antimicrobial agents, they vary in their degree of susceptibility as each antimicrobial agent can act on a spectrum of bacteria. There are two main classes of antimicrobials — "-cidal," which kill the target microorganism and "-static," which can inhibit their growth.

Resistance — A Natural Process

Resistance is a natural phenomenon that occurs when bacteria that produce antimicrobials act to protect themselves from those same antimicrobials. It has been shown that bacterial resistance was present before antimicrobials were used in human medicine and that this "intrinsic" resistance reflects the evolutionary adaptation of bacteria to natural toxins in their environment. Intrinsic resistance can occur for one of several reasons — the normal antimicrobial target is not present in the bacterial cell, is not susceptible to the antimicrobial, or cannot be reached by the antimicrobial. Intrinsic resistance can also be due to the presence of natural degrading enzymes.

There are two ways a bacterial population can artificially acquire resistance when exposed to an antimicrobial. The first involves a change or mutation in the bacterium's genes,[2] while the second occurs when the bacteria acquires resistance genes present in other bacteria,[3,4] also known as "extrinsic" resistance. Resistance genes can be transferred directly from members of their own species or from an unrelated species. In both cases, the ability to resist an antimicrobial gives bacteria a considerable advantage; they are able to multiply and expand their unique niches by colonizing surfaces and attaching to receptors previously occupied by often harmless or beneficial bacteria that are destroyed by exposure to the antimicrobial.

For a bacterial population to develop resistance, two conditions must be met: the antimicrobial compound must be in prolonged contact with the bacterial population; and the compound must be at a concentration that allows the bacteria to survive (generally referred to as a sub-inhibitory concentration). Resistant bacteria will then be favoured (selected) and multiply at the expense of non-resistant bacteria.[5]

How Do Humans Contribute to AMR?

Although AMR is a natural process, it has been exacerbated by the abuse, overuse and misuse of antimicrobials. As resistance develops in response to selection pressure exerted by an antimicrobial compound, the use of an antimicrobial for any purpose has the potential to contribute to bacterial resistance. Today, most disease-causing bacteria are resistant to at least some antimicrobials and, in many instances, to a large number of drugs.

Antimicrobials have been used for various purposes, including the treatment of human illness, animal husbandry, aquaculture and agriculture. Their use in common household cleaning products is also becoming widespread and has the potential to compound the problem of AMR. As shown in Table 1, antimicrobial use has become standard practice in many areas. Unfortunately, inappropriate use has also become widespread.

As described in the article on page 10 ("AMR: A Global Human Health Problem"), the overuse and misuse of antimicrobials, such as antibiotics, by doctors, other health personnel and patients is contributing to the increasing severity of AMR in human medicine. The use of an antimicrobial for any infection, in any dose and over any time period, causes a "selective pressure" on microbial populations. Under optimal treatment conditions, the majority of infecting microbes will be killed and the body's immune system will deal with the remainder. However, if a few resistant mutants remain in the population because the treatment is insufficient or the patient is immuno-compromised, the mutants can multiply and cause even more harm. Resistant

Fact

The interval between doses has been developed to ensure a constant and adequate blood concentration for fighting bacterial infection. Not following instructions may lead to treatment failure and the development of AMR. Proper use of antibiotics is important not only for you and your family, but for your pets as well.

Table 1:

In Human Medicine

Overuse and misuse of antibiotics, for example:

- prescribing broad-spectrum antibiotics before receiving a laboratory report of the bacterium's susceptibility
- prescribing antibiotics for viral infections
- stopping an antibiotic treatment regime after the symptoms are alleviated but before the treatment is completed
- organization/daycare policies requiring a doctor's prescription before returning from an illness

Increased risk of transmission, for example:

- spread of drug-resistant pathogens in fertile environments such as hospitals, via patient call bells, telephones, etc.
- lapses in infection control (related to increased workload and limited resources), the most common being health care workers' lack of compliance with hand hygiene recommendations[6,7]

Increased risk factors for developing infections and thereby resistance, for example:

- a growing population of immuno-compromised patients
- increased use of invasive devices and procedures (e.g., central venous catheters, dialysis)

Emergence of new drug-resistant strains of old infectious diseases (e.g., tuberculosis and malaria)

Increased trade and travel, resulting in the widespread global transmission of resistant microbes

In Agricultural and Veterinary Practices

Use of antibiotics in intense animal husbandry:

- prophylactic mass treatment against infectious diseases
- low doses in feed for growth promotion

Use of growth promoters belonging to the same groups of antibiotics used in human medicine

Direct transmission of drug-resistant pathogens from:

- contaminated food (e.g., raw or insufficiently heated milk and milk products, undercooked meat)
- contaminated water
- animals to owners and farm workers

Possible spread of non-metabolized antimicrobials through effluents from animals into the environment

Use of antimicrobials in plant agriculture (e.g., spray on fruit trees)

In Consumer Products

Use of "antibacterial" cleaners and other products containing compounds that are similar to or affect resistance to broad-spectrum antimicrobial drugs[8]

bacteria can then be readily spread from person-to-person in fertile environments such as hospitals and other health care institutions.

The widespread use of antimicrobials outside of human medicine is also a serious concern. As reported in the article on page 16 ("Antimicrobial Use and Resistance in Animals"), approximately half of all antimicrobials produced are used for disease control and growth promotion in food-producing animals destined for human consumption. Practices such as these, which foster the selection of antimicrobial-resistant pathogens in animals, contribute to the potential risk of transmission to humans.

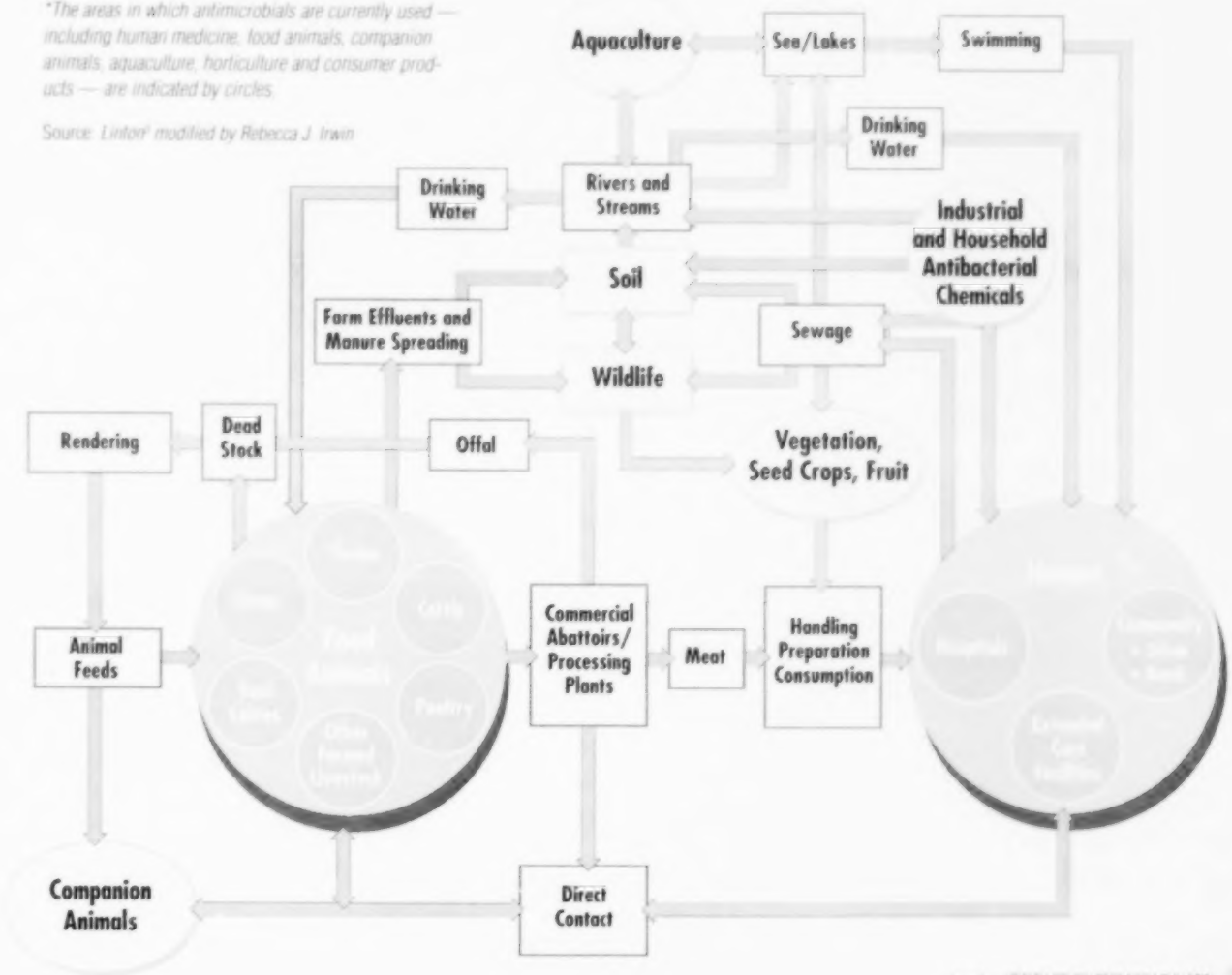
AMR is a complex and multifactorial problem, both in terms of its origins and its impacts. Because bacteria can move freely throughout the environment, the development and spread of resistance easily crosses geographic and other boundaries. As Figure 1 shows, there are many potential pathways by which resistant organisms may be introduced or mobilized between populations of humans, animals, fish, water sources and plants.[9] AMR and its complexities are discussed further in the articles that follow.

@ *Please note: Full references are available in the electronic version of this issue of the Bulletin: http://www.hc-sc.gc.ca/arad-draa*

Figure 1:

**The areas in which antimicrobials are currently used — including human medicine, food animals, companion animals, aquaculture, horticulture and consumer products — are indicated by circles.*

Source: Linton[9] modified by Rebecca J. Irwin



AMR: A Global Human Health Problem

Judy Dougherty, *Centre for Infectious Disease Prevention and Control, Population and Public Health Branch;* **Cornelius Poppe**, *Laboratory for Foodborne Zoonoses, Population and Public Health Branch (Guelph); and* **Manisha Mehrotra**, *Veterinary Drugs Directorate, Health Products and Food Branch, Health Canada*

Antimicrobial resistance (AMR) has become a significant global health problem that crosses many jurisdictional boundaries. This article examines the magnitude of the problem, the impacts of AMR on human health and the resulting burden on the health care system.

Introduction

The impact of AMR on human health is enormous. Reports from around the world[1-3] document the increased risk of death, extended and more complex illnesses, lengthened hospital stays, and increased surveillance and infection control costs associated with AMR. When treatment fails or the response to treatment is slow, the patient remains infective for a longer time, leaving more opportunities for the resistant strain to spread.

A Rapidly Growing Problem

In the past, medicine and science were able to stay ahead of the natural phenomenon of resistance through the discovery of potent new antimicrobials. Today, when a resistant strain emerges, a new "wonder drug" is not necessarily available. Most alarming of all is the advent of microbes that have "accumulated" resistance genes to virtually all currently available drugs. These so-called "super bugs" have the potential to cause untreatable infections, raising the spectre of a post-antibiotic era.

For a growing number of resistant microorganisms, there is either no effective therapy or only one or two antibiotics that are difficult to administer, expensive and have increasingly toxic side effects. The treatment history for infections caused by *Staphylococcus aureus* (see box), a natural part of the skin's bacterial flora, illustrates how rapidly treatment options can diminish.[4]

The incidence of Methicillin-Resistant *S. aureus* (MRSA), as a proportion of

A History of Diminishing Options

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) strains showing resistance to penicillin were discovered six decades ago, shortly after penicillin became widely available. Since then, resistance has kept pace with medical science.

- 1960: Discovery of semisynthetic penicillins, such as methicillin, followed rapidly by a report of MRSA in 1961.
- First confined to acute care hospital settings, MRSA is later reported in long-term care facilities and, more recently, in communities around the world.[5]
- 1996: The first strain of *S. aureus* with reduced susceptibility to vancomycin (the treatment of choice for serious MRSA infections) is reported in Japan; subsequent reports appear in the United States and Europe.[6] As of 2003, no cases of *S. aureus* with intermediate or complete resistance to vancomycin have yet been identified in Canada.
- Mid-2002: Reports of clinical infections caused by *S. aureus* that are fully resistant to vancomycin are published in the United States.[7]
- 2001: Introduction of linezolid, the first of a new class of totally synthetic antimicrobials;[8] within a year, reports of resistance emerge.

S. aureus isolates, increased from 1 percent in 1995 to 8 percent in 2000.[9] According to data from the recent Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program (CNISP), this rate dropped off slightly in 2001 and in the first part of 2002 (see Figure 1).

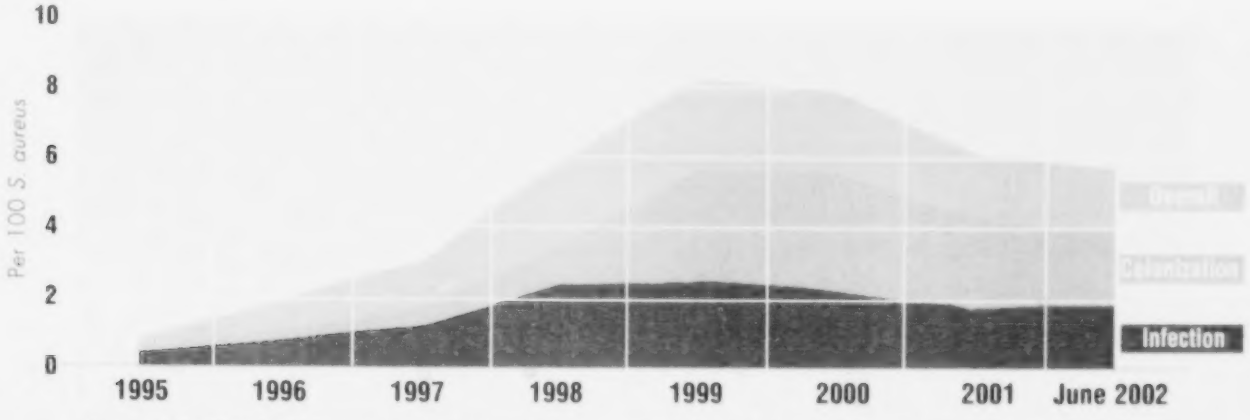
Canadian rates for MRSA and Vancomycin-Resistant *Enterococcus* (VRE) are lower than those in many other countries, a phenomenon that may be due to differences in antimicrobial consumption. Once a critical threshold of antibiotic consumption is reached, resistance grows more rapidly than it decays.[10] This pattern underscores the need for diligent surveillance of antimicrobial use and resistance, as well as early intervention once resistance is detected.

In Canada, there was a significant decline in human antimicrobial prescriptions between 1995 and 2000.[11,12] It is conceivable that Canadians have not yet reached the critical threshold needed to produce a sharp rise in resistance. Although the slight decrease in resistance to *S. aureus* may be due to a reduction in antimicrobial prescriptions, this does not mean that efforts to promote appropriate antimicrobial use should be relaxed — an absence of evidence does not necessarily mean an evidence of absence.

Impacts on Human Health

Many pathogens other than MRSA and VRE have also become resistant to a range of antimicrobials and may cause serious illness in humans (see Table 1). Each year, *Streptococcus pneumoniae* causes an estimated

Figure 1:



Source: CNISP 2002 MRSA Summary, used with permission

*Note: S. aureus denominators may include repeats.

Table 1. **Resistant Organisms in Canada**

Resistant Organism	Prevalence	Incidence	Trend	Data Source
Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*	N/A	3.9 per 1,000 patient admissions	Possible decrease	1
Vancomycin-Resistant *Enterococcus*	N/A	0.52 per 1,000 patient admissions	Increase	1
Klebsiella pneumoniae/extended-spectrum beta lactamase (ESBL) resistance	N/A	0.8% *K. pneumo.* isolates	Not known	2
Escherichia coli/ESBL resistance	N/A	0.28% *E. coli* isolates	Not known	2
Salmonella species	†40.4% resistance in the strains tested	N/A	Not known	3
Shigella species	‡96.6% resistance in the strains tested	N/A	Not known	3
Fluoroquinolone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*	2.4%	N/A	Increase	4
Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP)	15.0%	N/A	Increase	5
Drug-resistant tuberculosis	10.1%	N/A	Decrease	6
Multi-drug-resistant tuberculosis (resistance to at least isoniazid and rifampin)	1.0%	N/A	Stable	6

Data Sources:

1. Canadian Nosocomial Surveillance Program, 2001-2002 data. Data are from hospitalized patients.

2. Canadian Nosocomial Surveillance Program, 1999-2000 data

3. National Laboratory for Enteric Pathogens, NML, Winnipeg, 1999-2002 data.
Total number of isolates reported: † 26,487 ‡ 4,455.

4. National Laboratory for Microbiology, Winnipeg, 1991-2001 data.

5. Canadian Bacterial Surveillance Network, 1988-1998 data.

6. Tuberculosis, Drug Resistance in Canada, 2001

Fact

The most effective way to have clean hands and avoid colds or the flu is to wash with regular soap and water. Colds and the flu are caused by viruses, and antibacterials don't work on viruses! Using antibacterial soap is not only ineffective, it can lead to antimicrobial resistance.

Fact

Cooking is not the same as sterilization. Most cooking methods will reduce the population of bacteria and will often kill food-borne pathogens, which is important. However, the remaining bacteria can still carry the genes for AMR.

500,000 cases of pneumonia, 55,000 cases of bacteraemia and 6,000 cases of meningitis in the United States.[14] In Canada, the prevalence rates of *S. pneumoniae* strains with reduced susceptibility to penicillin rose from 2 percent in the late 1980s[15] to more than 12 percent a decade later.[16] Notably, Canada's rate remains substantially lower than that of many other countries.[9]

Although the precise financial burden associated with antimicrobial resistance is not known, it is estimated that resistance at least doubles the cost of treating a susceptible infection. It also adds between $40 million and $52 million per year to indirect and direct health care costs in Canada.[17] Some of the health care costs attributable to antimicrobial resistance are:[18]

- increased length of hospital stay
- additional investigations (e.g., laboratory and radiological)
- additional drug treatments (as affected individuals are less likely to respond to the first antibiotic used to treat the infection)
- isolation procedures

When bacteria become resistant to first choice or "first-line" drugs, treatment must be switched to second- or third-line drugs, which are often more expensive and less readily available, and have more toxic side effects. For example, the drugs needed to treat multi-drug-resistant forms of tuberculosis are over 100 times more expensive than the first-line drugs used to treat non-resistant forms of the disease.

Reduced treatment options and the increased cost of treatments pose substantial problems. Less tangible, but very disconcerting, is the impact that an antimicrobial-resistant infection has on quality of life. Family, work and social life are seriously disrupted and many people report feelings of depression, anxiety and social isolation as a result of prolonged and uncertain treatment.[17-20]

Populations at Risk

A person's susceptibility to infection from either an antimicrobial-resistant or antimicrobial-susceptible pathogen, as well as the severity of that infection, depend on the characteristics of the pathogen (i.e., dose and virulence) and the host (i.e., immune status).[21] Populations at particular risk include the following:

At Risk Due to Increased Vulnerability

- the very old or the very young[22]
- people who have received previous antimicrobial therapy
- people who have undergone an invasive procedure or therapy
- critical care patients (they are often exposed to antibiotic pressure and have disturbances in their normal flora and defence mechanisms)
- people with infections or diseases that compromise their immune response[23]
- patients being treated with immuno-suppressive drugs

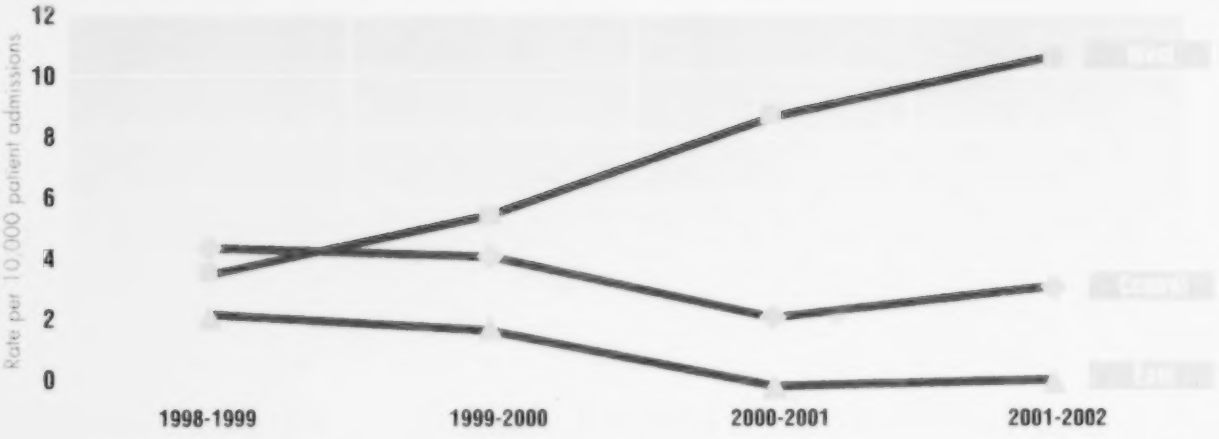
At Risk Due to Increased Exposure

- recent hospital patients
- people being cared for by common caregivers in an institution with a history of infection with resistant organisms
- those consuming food products contaminated with drug-resistant pathogens
- people having direct contact with animals that are infected with or are shedding resistant enteric pathogens[1]

Geographic Differences

The significant geographic variation in the rate of infection by drug-resistant pathogens underscores the importance of comprehensive surveillance systems.

Figure 2:



West — *Manitoba, Saskatchewan, Alberta, British Columbia* **Central** — *Quebec, Ontario* ***East** — Newfoundland and Labrador, Nova Scotia, New Brunswick*

**Note*: Data for Prince Edward Island not included. *Source*: CNISP 2002 Summary, used with permission.*

In large part, national and regional differences reflect the varying patterns of antimicrobial use in agricultural and veterinary practices. For example, until a few years ago, some European countries used the antibiotic avoparcin as a growth promoter in poultry and swine production. These same countries experienced high rates of VRE in their human population.[24] In human medicine, high rates of VRE are generally seen in countries known for high rates of prescribing vancomycin.[25] Correspondingly lower rates for VRE are observed in countries such as Canada, where the use of vancomycin is more judicious. At the same time, however, regional differences for VRE have been reported within Canada (see Figure 2).

There is also evidence of regional and national differences resulting from the consumption of food products contaminated with drug-resistant pathogens. Ethnic background and consumption habits can affect the rate of drug-resistant infections within the population.[26] For example, an Ontario study showed that a high percentage of dairy farmers and their families consume non-pasteurized milk and are at greater risk of becoming infected with drug-resistant pathogens in the milk.[27]

Prevention and Control Strategies

Although a number of factors have contributed to the problem of AMR, the best documented of these is the inappropriate use of antimicrobials. This includes overuse and over-prescribing, as well as underuse as a result of lack of access, inadequate dosage, poor adherence and inferior drugs. Regardless of the reason, the end result is the same — an infection caused by a resistant microorganism cannot be treated effectively and often leads to a more serious illness or, in some cases, even death.

Prevention and control measures must include the prudent use of antimicrobials in the treatment of infectious diseases in both humans[17,28] and animals.[29] Other actions to prevent infection with, and the spread of, resistant pathogens in hospitals include routine and additional infection control precautions, with thorough

Fact

Using antibacterial soap on children's toys is a waste of time and money. Washing them in hot, soapy water is all that is needed. Because soap does not contain antibacterials, it does not promote AMR; however, it removes the grease and dirt that attract bad germs.

handwashing being the most effective preventive action.[30] Although screening of all patients for resistant organisms is not practical, Health Canada recommends targeted surveillance for specific organisms in high risk areas or during outbreaks.[31]

Food- and waterborne infection with drug-resistant pathogens can be prevented by ensuring that adequate quantities of potable water are available and by promoting the consumption of milk, cheese, poultry and other meats that have not been contaminated at the source, or that have been prepared from properly pasteurized products.

National and International Scope of AMR

Resistant strains have been found in all of the major infectious diseases, including malaria, tuberculosis, pneumonia and dysentery. A growing global public health problem, AMR reflects the failure of many antimicrobial agents to treat infectious diseases effectively. Hospitals worldwide are facing unprecedented crises from the rapid emergence and spread of resistant microbes.

In some developing countries, antimicrobials can be purchased in single doses without a prescription. Because of economic hardship, patients often stop taking an antimicrobial before the bacteria have been completely eliminated. Here in Canada, antimicrobials are available; however, many people simply stop taking their drugs when they begin to feel better, before the treatment regime is finished.

In many developing countries or countries without a publically-funded health plan, the high cost of second- or third-line drugs can be prohibitive when bacteria become resistant to first-line drugs. As a result, some diseases are no longer treated in regions where resistance to first-line drugs is widespread. Although the overall number of antimicrobial prescriptions in Canada has declined over the past five years, the number of prescriptions for second- or third-line drugs has increased.[12]

The exact magnitude of the resistance problem for different pathogens and in various geographic areas is not well known. Hence, there is an urgent need to review current use patterns of antimicrobials across all sectors — in human and veterinary medicine, animal production and aquaculture, as well as in the plant protection industry. As discussed in the article on page 16 ("Antimicrobial Use and Resistance in Animals"), the world's expanding food requirements have led to the widespread use of antimicrobials as growth promoters in food-producing animals. These practices have contributed to a rise in resistant pathogens such as *Salmonella* and *Campylobacter*, which can be transmitted from animals to humans.

Fact

A common occurrence with colds and flu, most sore throats are caused by viruses. The only way a doctor can tell for certain if a sore throat is caused by a virus or by *Streptococcus* bacteria (strep throat) is by taking a throat swab. Similarly, most coughs are due to viruses, although they can be a symptom of pneumonia. If your doctor suspects pneumonia, an X-ray should be taken and antibiotics are usually prescribed.

Did you know . . .

colds, flu, croup, laryngitis and most cases of bronchitis (including viral bronchitis) are due to viruses and cannot be helped by antibiotics! In patients with viral bronchitis, 45 percent still have a cough after two weeks and 25 percent have a cough after three weeks. Be patient; it takes a while for your body to recover from a virus.

The Need for Global Action

A serious global issue with potentially devastating consequences, AMR requires urgent action. The World Health Organization (WHO) has taken a leadership role in alerting the international community to the severity of the problem. In September 2001, the WHO launched the first global AMR strategy recommending interventions to slow the emergence and reduce the spread of resistance in a diverse range of settings (see "From Science to Policy" on page 25).

Please note: Full references are available in the electronic version of this issue of the Bulletin: http://www.hc-sc.gc.ca/arad-draa

Antimicrobial Use and Resistance in Animals

Scott McEwen, *Professor, University of Guelph and Chair of Health Canada's Advisory Committee on Animal Issues and Impact on Resistance and Human Health*

Human beings do not live in an isolated bubble; we share the environment with plants, animals and a host of microorganisms. As described in the article on page 8, bacteria are a fundamental part of this environment — they live in our bodies and move relatively freely throughout the ecosystem in food, water, air and soil.

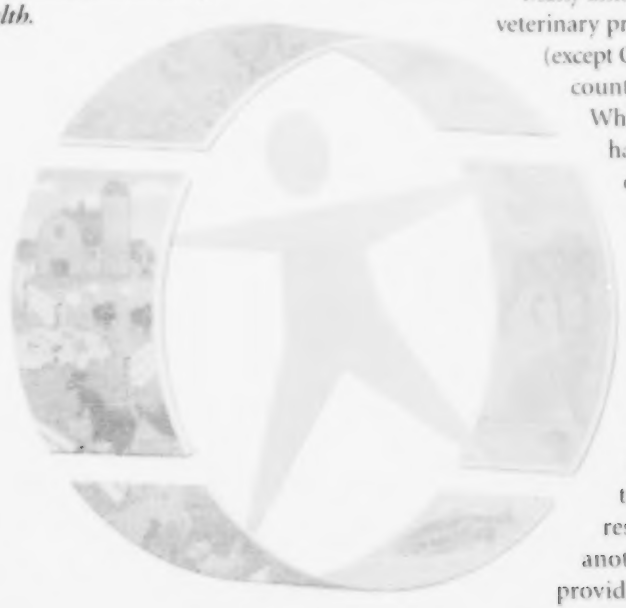
This article examines the relationship between antimicrobials and one important element of the human environment — animals. For years, antimicrobials have been used to promote growth and to prevent and treat disease in food animals, pets and farmed fish. Yet, there is accumulating evidence that resistance among bacteria in animals can adversely affect human health.

How Antimicrobials Are Used in Animals

The human health impact of antimicrobial use in animals is an exceptionally controversial part of the issue of antimicrobial resistance, and one that is not well understood.[1] Because of the large volume of antimicrobials used in animal agriculture — as much as 50 percent of total antimicrobial production by weight[2] — most of the attention on non-human use has focused on this issue.

Antimicrobials are used in food animals for therapy to treat disease, control or prevent infection (prophylaxis), and promote growth and increase production. Although therapeutic treatments may be administered to individual animals, it is often easier and more cost effective to treat entire groups of animals by medicating their feed or water. Prophylactic treatments are typically used during high risk periods for disease, for example, after weaning or transport. Most controversial of all is the use of antimicrobials to enhance growth or performance. That being said, however, the distinction between these categories of use is often blurred, which has important implications for achieving prudent antimicrobial use.

Many antimicrobials are only available with a veterinary prescription; however, most provinces (except Québec) allow others to be sold over-the-counter, either at retail outlets or in feeds. While some of the drugs used in animals have no direct counterpart in human drugs, most classes of animal drugs are also used in humans. Some of these are registered for use in feed as growth promoters or prophylactics.



Development and Spread of Resistance

As in humans, bacteria in animals can become resistant to antimicrobials through genetic mutation or when resistance genes are transferred from another organism. All antimicrobial use provides some selection pressure favouring

organisms that are resistant to the drug. Moreover, because the genes encoding resistance to multiple drugs are often linked together, the use of one antimicrobial drug may also result in resistance to a completely unrelated drug (co-selection). Although resistance can occur with any type of use, specific concerns have been raised about long-term, low-dose treatments of antimicrobial growth promoters and over-the-counter, in-feed antimicrobials used for prophylaxis.

Resistant bacteria can spread quickly among animals, herds and countries even without the aid of antimicrobial selection pressure. While antimicrobial use is an important consideration, animal management practices, bacterial adaptation, travel and international trade also contribute to the spread of resistance. Moving carrier animals among herds and from country to country contributes to the problem, as does the practice of keeping susceptible animals in close confinement. As food animal production in Canada becomes increasingly intensive, especially in poultry, swine and beef feedlot production, large numbers of susceptible animals are kept in high density areas, encouraging the spread of resistant bacteria. Resistance can then be transferred to humans through food, water or direct animal contact. As illustrated in the figure on page 9, vectors such as rodents, insects and birds also transport resistance determinants throughout the ecosystem.

Impact on Human and Animal Health

Although many uncertainties remain, recent studies show that agricultural uses of antimicrobials have an impact on human health.[3,4] Resistance among bacteria in animals can have *direct* adverse effects on human health when resistance is transferred through zoonotic infections (from animals to humans). Although most of the recent evidence clearly linking agricultural use of antimicrobials with human health outcomes addresses zoonotic foodborne infections, the magnitude of its impact on human morbidity and mortality is uncertain.[5,6] *Indirect* effects occur when resistance genes in animal bacteria are transferred to human pathogens. There is increasing concern about the reservoir of resistance that is building in enteric commensals of animals that may be transferred to related, or even unrelated, human bacteria through the exchange of genetic material.

Resistance is also a problem in some animal pathogens and becomes an animal health concern when approved drugs lose their effectiveness and veterinarians are forced to prescribe more expensive drugs. In addition to increasing the costs of animal health care, resistance also raises human health concerns when it results in antimicrobial resistant infections in humans that require the use of newer drugs.

Fact

Outbreaks of foodborne diseases are frequently associated with raw fruits and vegetables that are contaminated by human or animal waste. Any foodborne bacteria could be resistant to antimicrobials. Even though you may not eat food produced from animals, you may be affected by bacteria entering the ground water through the feces and urine of food-producing and other animals. This can affect drinking water and irrigation for produce. It is also common practice to spray fruit trees with antibacterial solutions.

Strategies to Control Resistance

The most important strategies for controlling antimicrobial resistance among animals include surveillance of antimicrobial use and resistance, effective regulation and the prudent use of antimicrobials in animals. Of particular concern are drugs also used in the treatment of human infections and antimicrobials used in low doses for long periods of time (i.e., growth promoters and prophylactics). Other key strategies include research, educational programs for veterinarians and food animal producers, and reducing the need for antimicrobials through alternative treatments and infection control.

Improved Surveillance

Current Canadian surveillance data on antimicrobial use and resistance related to both human and animal health are fragmented, drawn from only a few regions and animal species. As discussed in the article on page 20 ("Building an Evidence Base for AMR"), a few focused studies and surveillance projects have been conducted and a number are currently under way. Improved surveillance of

resistance in foodborne bacteria in animals and humans and better monitoring of drug use are essential in identifying human health impacts and determining the effects of intervention strategies. Information about the variance in antimicrobial use and resistance is needed to identify the determinants of antimicrobial resistance and is vital for good policy making and risk-based public health practice.

Some countries (notably Denmark) have developed excellent surveillance systems[7] that have been used to determine when interventions are needed and to measure the effects of interventions on drug use, resistance, animal health and productivity, and human health. Figure 1 shows the impact of removing antimicrobial growth promoters in Denmark on the overall quantities of antimicrobials used.[7]

Figure 2 demonstrates the impact of removing one growth promoter (avoparcin, an antimicrobial related to vancomycin), on Vancomycin-Resistant *Enterococci* (VRE) in food animals.[7] A reduction in avoparcin was followed by a sharp reduction in the prevalence of VRE in poultry broilers while the prevalence of VRE was much slower to decline among swine. Analysis of VRE strains from swine showed that genes encoding resistance to both vancomycin and erythromycin (a macrolide) were closely linked. Stopping the use of tylosin, another macrolide drug, as a growth promoter in swine in 1998 and 1999 was followed by a reduction in VRE, providing strong evidence that the use of tylosin had selected for resistance to vancomycin, a completely unrelated drug.

Sound Regulatory Policy

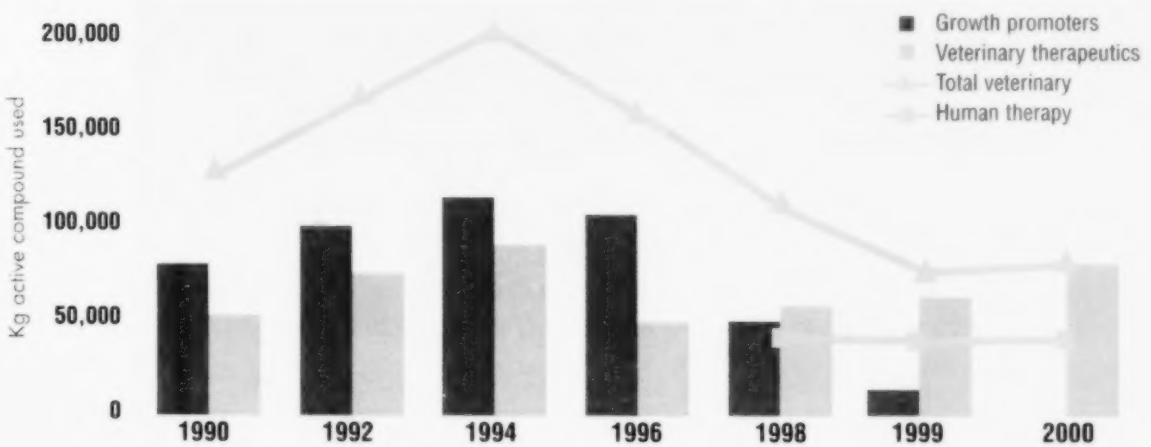
Effective regulation of veterinary drugs is essential in protecting public health. National authorities must decide which drugs may be safely used in animals and under what conditions. As discussed in the article on page 25 ("From Science to Policy"), sound regulatory policy should include a transparent decision-making framework, as well as valid methods and criteria to assess the safety of veterinary drugs with respect to antimicrobial resistance. Substantial research is needed to develop these methods and criteria.

The evolving evidence base on the risks associated with antimicrobial resistant organisms and resistance genes presents new challenges for veterinary drug regulation. Particular areas of regulatory concern include: the approval of new animal drugs, the review of currently approved drugs, the use of antimicrobials without prescription, the importation of antimicrobials by producers for their "own use," the potential for illegal direct use in animals of imported bulk pharmaceutical ingredients, and veterinary prescription for extra-label use.

Prudent Use of Antimicrobials

Prudent use of antimicrobials (i.e., use that maximizes therapeutic effect while minimizing resistance) is essential in all aspects of animal production.

Figure 1:



Reprinted with permission.

Fact

In-feed antimicrobials may not be necessary to improve the health of livestock. If you are involved in livestock production, make sure you know what antimicrobials are in your feed formulation and why they are there. It is not clear from the scientific literature that all in-feed antimicrobials are efficacious in today's modern livestock-rearing facilities.

The Canadian Veterinary Medical Association (CVMA) has issued general and specific prudent use principles that, although basically sound, do not provide sufficient incentives or address barriers to their implementation.[8] While some of these barriers are financial, such as possible losses in production efficiency and capital costs for management changes, a major problem is the lack of awareness about resistance issues among veterinarians and producers. On the positive side, many farming groups have developed food safety or quality assurance programs that are showing promise in promoting prudent antimicrobial use.

Alternatives to Antimicrobials in Animals

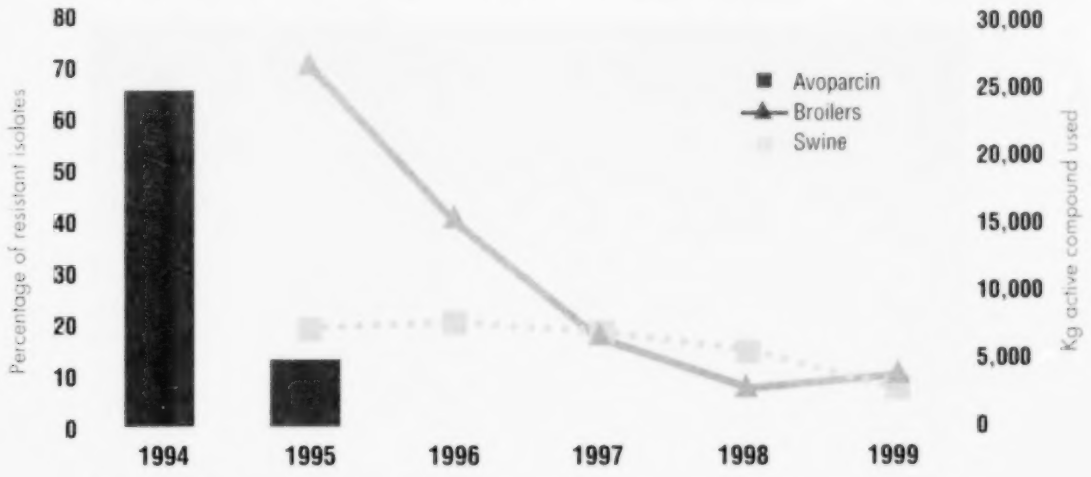
Because most farmers and veterinarians view antimicrobials as effective, efforts to reduce their use must present alternative means of efficiently and humanely raising healthy animals for food. Although various alternatives are available, many are not as effective as antimicrobials. New methods and approaches are needed, especially as alternatives to growth promoters. Improved and more widely used vaccination programs and farm management practices that reduce the likelihood and impact of infectious diseases should help reduce the need for prophylactic and therapeutic treatment.

A Final Word

In animals, resistance occurs whenever antimicrobials are used, whether for therapy, to prevent disease or to promote growth. Resistance becomes a problem when it reduces the effectiveness of drugs used to treat infections in animals. It is also a problem when resistant bacteria spread from animals to humans, requiring more expensive drugs to treat resistant infections in humans. Sound regulatory policy encouraging the safe and prudent use of antimicrobials is required to reduce the risks of resistance, while research and surveillance are urgently needed to provide the scientific basis for policy and prudent use guidelines.

@ *Please note: Full references are available in the electronic version of this issue of the Bulletin: http://www.hc-sc.gc.ca/arod-droa*

Figure 2:



Reprinted with permission.

Richard Reid-Smith *and* **Rebecca Irwin**,
Laboratory for Foodborne Zoonoses, Population and Public Health Branch (Guelph), Health Canada

Building an Evidence Base for Antimicrobial Resistance

While a substantial body of evidence is emerging on the ecology of antimicrobial resistance (AMR) and its impact on human and animal health, many questions remain unanswered. Building an effective evidence base requires laboratory and field research, surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial use, and integration and interpretation of the resulting data.

Introduction

Antimicrobial resistance is a complex problem that includes a vast network of mechanisms and pathways through which resistant bacteria can cause or contribute to illness in humans and animals. In addition, antimicrobial drugs act primarily on the bacteria causing the disease, rather than the host. Antimicrobials also act on other normal gut and skin bacteria that are on or in the host at the time of treatment. A further complication is that antimicrobials can continue to act after they have been excreted in urine or feces — for example, on environmental bacteria.

The Need for Research and Surveillance

Sorting out the evidence about what contributes to AMR requires a critical appraisal of the strength of research evidence on how AMR develops and integration of this evidence with surveillance data describing current conditions — for example, how widespread the problems are and what classes of antimicrobials are most affected. This poses a number of challenges:

- The process of research, hypothesis generation and integration of research findings with ongoing surveillance is a slow and intensive process.
- Certain aspects of AMR have only recently become the subject of concerted research efforts — in particular, areas of antimicrobial resistance ecology that have a less direct impact on human health (e.g., antimicrobial use in agriculture, antimicrobials in disinfectants and other household products).

- Most AMR surveillance programs have only been under way for a short time.

As a result, there are substantive gaps in the evidence concerning the origins and growth of AMR and the full impacts of antimicrobial use on human and animal health.

What Contributes the Most to AMR?

The inclination among those who use antimicrobials — including physicians, veterinarians and food animal producers — is to de-emphasize the possible impact of their own use of antimicrobials on AMR, while "pointing the finger" at other sectors. As a consequence, most disagreements about AMR have focused on whether the "blame" for resistance should be attributed to the use and misuse of antimicrobials in animals or in humans. Given the complexity of AMR, it is unlikely that these issues will be easily resolved. Regardless of the extent to which various antimicrobial uses contribute to the overall problem, responsible antimicrobial stewardship requires the judicious use of all antimicrobials, whatever their intended purpose.

Because antimicrobial agents used in agriculture, veterinary medicine and human medicine generally belong to the same or similar class of chemical, they often exhibit similar resistance pressures. For example, without complete information, it would be difficult to know for certain if tetracycline-resistant bacteria found in a raw meat product were the result of tetracycline use on the farm where the meat originated, contamination of the farm's water supply with resistant bacteria from human sewage, or contamination by a slaughter plant worker being treated with tetracycline.

Despite this complexity, there is value in building the evidence base to better understand the interrelationships between antimicrobial use and AMR in all sectors. To be effective, policies and interventions aimed at containing AMR need to target specific aspects of the AMR ecosystem. The stronger the evidence base, the easier it will be to design and evaluate the effectiveness of these interventions.

The Transfer of Resistance: What Does the Evidence Say?

A number of studies have examined the transfer of resistance among bacterial populations in animals and humans. Considered together, these studies indicate

The following example illustrates how antimicrobial use in one sector may contribute to AMR in another. Similarly, antimicrobial use practices in one part of the world could contribute to AMR problems in another geographic area.

Enterococci are enteric bacteria commonly found in both human and animal feces. Although not usually harmful, enterococci can cause disease in immunocompromised patients. *Enterococci* easily become resistant to antibiotics and are a leading cause of hospital-acquired infection.[1,2]

Isolation of Vancomycin-Resistant *Enterococci* (VRE) from healthy people in Europe is relatively common. This has largely been attributed to the widespread use of avoparcin as a growth promoter in swine and poultry production in Europe.[3,4] Although avoparcin was introduced as an antimicrobial growth promoter because it had no application in human medicine, it is a close relative of vancomycin.

There is genetic evidence that the vancomycin resistance genes were transferred from animal source VRE, which was consumed as a contaminant of foods of animal origin, to antimicrobial susceptible *Enterococci* in the human gut.[3,4] In addition, a study of human volunteers who consumed animal-source *Enterococci* showed that the bacteria remain in the human intestinal tract theoretically long enough to transfer resistance genes to resident *Enterococci*.[5] The presence of VRE in the community acts as a reservoir for VRE infections in hospitalized patients. Despite the presence of this reservoir, VRE has not become a major problem, probably because vancomycin is not often used in European hospitals.[3]

However, vancomycin *is* heavily used in American hospitals, where it is typically a last line of defence for treating enterococcal infections. When VRE was introduced into American hospitals in 1989, it became a major problem despite the fact that avoparcin had never been used in North American agriculture and VRE had not been identified in the community. Although it is not known for certain if VRE was introduced into the United States from Europe, travel between the continents and imported foods are plausible primary sources of VRE for hospital infections.[3,6]

that all antimicrobial use, whether directed at animal, human or other bacteria, contributes to the overall burden of AMR in human pathogens.[6] Since it is ethically difficult to design experimental studies demonstrating the direct transfer of resistant bacteria or resistance genes among animal and human populations, investigators generally rely on laboratory experiments, observational studies (e.g., case control studies) and surveillance data. As illustrated in the box on page 21, some interesting findings are emerging about the relationship between antimicrobial use and the development of resistance in exposed populations.

The Role of Surveillance

Surveillance of AMR is critical in providing context for the results of laboratory and field research, and for monitoring the effectiveness of policies and other interventions. However, surveillance data must be interpreted in light of the strengths and weaknesses of the surveillance program that generated the data. These data are often acquired through **passive surveillance** techniques, such as diagnostic laboratory submissions, which have the advantage of using existing reporting mechanisms. Unfortunately, passive techniques generally record only the most severe incidents, or those occurring in known susceptible populations (e.g., infants, the elderly), which generally represent a small proportion of the true number of incidents. For example, of the estimated 1.4 million cases of non-typhoidal *Salmonella* in the United States each year, only 2.7 percent were recorded through passive surveillance.[7]

Passive surveillance systems may also be hampered by other factors such as lack of data on at-risk populations, incompatibility among the system contributors, and the lack of systematic data collection methods and comparability in laboratory methods. For these reasons, traditional passive surveillance systems do not provide a comprehensive view of the current situation but, rather, a "tip-of-the-iceberg" picture and an indication of emerging issues. **Active surveillance**, on the other hand, strives to gather data that is statistically representative of the general population. Although they require substantial resources and are more difficult to administer,[8] several active surveillance programs are currently providing critical data in the human health arena.

Surveillance data are needed to provide information on variations in AMR occurrence both geographically and over time, and on variations in antibiotic use and other suspected determinants of AMR. These data are critical for identifying correlations and, eventually, causation, as well as informing decisions on interventions and evaluating their effectiveness.

Monitoring and Tracking Resistance

In Canada, there are several AMR surveillance programs already under way including the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program (CNISP), which is highlighted in "AMR: A Global Human Health Problem," on page 10; and the gonorrhea surveillance program described in "Using Real-Time Data in Decision Making" on page 31.

Efforts to assess the impact on human health of antimicrobial drug use in food animals has been hampered by the relative lack of representative data on AMR in enteric bacteria (e.g., *Salmonella, Campylobacter, E. coli*) of animal, food and human origin. Prevalence, incidence and trend data are available for several antimicrobial resistant organisms (AROs) (see Table 1 in "AMR: A Global Human Health Problem" on page 12) but the

Fact

It is important to take all the antibiotics that are prescribed. While your symptoms may disappear, the bacteria may not all be destroyed. Surviving bacteria are those most resistant and produce a bacterial population that is more resistant to the antibiotic. Moreover, you should never give leftover antibiotics to someone else, or save them for another time. In the first place, an antibiotic that is prescribed for a specific infection may not be effective against a different one. Secondly, there may not be enough antibiotic left to effectively kill the bad bacteria the second time around. And remember — don't throw antibiotics away or flush them down a drain because they will go into a landfill or into the water table. All of these actions can contribute to AMR. Instead, return unused antibiotics to a pharmacy, where they will be disposed of properly.

Key Use Data

Estimates of the proportion of antimicrobials used in animals versus humans vary because of the lack of quantitative use data available (see "Antimicrobial Use and Resistance in Animals" on page 16). However, the most widely quoted estimate is that about half of all antimicrobials in the United States are used in animals.[9] In the United States, 20 percent to 50 percent of antimicrobials prescribed in the community are deemed inappropriate. For example, up to 50 percent of patients with viral rhinitis (runny nose due to a cold) are prescribed antimicrobials. In hospital settings 25 percent to 45 percent of antimicrobial use is inappropriate.[10,11] Little similar data are available for agriculture and veterinary medicine; however, even without considering whether it is appropriate to use antimicrobials as growth promoters, it seems likely that some antimicrobial use by veterinarians and farmers may be injudicious.

The most widely quoted estimate is that about half of all antimicrobials in the United States are used in animals.[9]

data on *Salmonella* and *Shigella* are typically incomplete due to under-reporting.[7] Until recently, Canadian surveillance data on enteric AROs of animal and human origin were restricted to passive surveillance of *Salmonella* and *Shigella*.[12,13] In most countries, data on resistance in bacteria of animal origin, enteric or otherwise, are provided by passive surveillance systems. Some countries, including Denmark and the United States, have developed more active animal-origin AMR surveillance systems.[14,15] As described in the previous article (page 16), these data have been used to document the efficacy of public policy interventions by demonstrating the magnitude of the change in resistance in important pathogenic and commensal bacteria.

Monitoring Antimicrobial Drug Use

A number of reports[16-18] have stated that monitoring the use of antimicrobials in animals and humans is essential to control the development of AMR in bacteria affecting the health of humans and animals. As discussed in "AMR: A Global Human Health Problem" on page 10, some human use data is available in Canada.[19,20] These data provide a useful, albeit incomplete, picture of antimicrobial use in humans (see box). In contrast, publicly available data on antimicrobial use in food animals are scarce in Canada, making it difficult to determine which drugs are used, in what quantities, and for what purposes.[21] This also contributes to difficulties in understanding the relationship between antimicrobial use and the emergence and spread of resistance among animals and between human and animal populations.[18]

Integrated Surveillance Systems

Several European countries have developed integrated surveillance systems incorporating antimicrobial use monitoring with resistance surveillance.[15,22,23] Data collection is facilitated by regulations mandating that antimicrobials be available by prescription only and

Fact

Because of the risk of developing AMR, prescribing antibiotics is no longer recommended for children with frequent ear infections. Up to 80 percent of children with ear infections will get better without antibiotics. Wash your hands frequently and urge your children to wash their hands regularly since most ear infections occur after a cold.

that both animal and human prescriptions be filled at a pharmacy. Information is collected from a central database of pharmaceutical sales data, as well as from prescription databases. The report of the Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Program (DANMAP) includes data on annual antimicrobial use, along with data on human consumption, and animal, food, and human AMR. Such reporting is proving invaluable in evaluating the impact of regulatory decisions on the prevalence of resistance in human and animal populations.[15]

CIPARS — Integrating Surveillance in Canada

Health Canada has been working with its partners to develop a nationally integrated program for the surveillance of enteric AROs. Under development for several years, the Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS) has launched several projects in both the human and veterinary sectors (see "Who's Doing What?" on page 28 for contact information). CIPARS is currently collecting information on antimicrobial use and AMR in enteric bacteria found in animals and humans.

Preliminary projects have also been developed to test the feasibility of a representative, methodologically-unified approach to surveillance. Modelled after initiatives such as DANMAP and the National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS) in the United States, these projects will monitor trends in the development of AMR in enteric bacteria isolated from humans and animal and food sources. Targeted research projects, including farm and retail studies, have also been launched to support these surveillance initiatives.

A pilot project of the human component of CIPARS was launched in early 2003 as a collaborative project coordinated by Health Canada and involving all provincial public health laboratories. Isolates recovered from human cases of *Salmonella* are forwarded to Health Canada for AMR testing. These data will be integrated with agri-food data and information about antimicrobial use to examine AMR along the food chain. Work continues on the development of systems for monitoring antimicrobial use in agriculture and veterinary medicine, and in the treatment of human enteric illness.

Fact

Washing your hands makes a big difference! Up to 80 percent of infections are passed hand to hand. When recruits at the Health Naval Research Center in San Diego were told to wash their hands at least five times a day, the result was a 45 percent reduction in respiratory illnesses. It's especially important to wash your hands after being around someone who has a cold or the flu.

Did you know . . .

using a hot air dryer after washing your hands leaves them warm and moist — an excellent breeding ground for bad germs. Studies show that drying your hands with a towel is 42 percent more effective than just washing them (but don't share towels).

Moving Forward

As enhanced mechanisms for collecting AMR surveillance data and the technologies for managing it are developed, it will be more feasible to link surveillance data from various sources. For instance, the Canadian Integrated Public Health Surveillance Program (CIPHS) is a recent national initiative that encourages sharing of health data among local, provincial/territorial and federal heath authorities.[24] As well, developments in molecular genetics and new epidemiological techniques will make it easier to interpret surveillance information and integrate it with research data. As our understanding of the ecology of AMR improves, so too will our capacity to provide credible data for risk assessment and policy making.

@ *Please note: Full references are available in the electronic version of this issue of the Bulletin: http://www.hc-sc.gc.ca/arad-draa*

From Science to Policy

Lateef Adewoye, PhD, *Veterinary Drugs Directorate, Health Products and Food Branch, Health Canada*

Given the global nature of antimicrobial resistance (AMR), policy action is needed at a number of levels. Action must be based on evidence from both scientific research and surveillance monitoring. Although the evidence base for AMR is growing, many uncertainties remain. However, because of the potentially serious health threats posed by AMR, decisions often must be made in the absence of complete scientific evidence. This article explores current regulatory challenges related to AMR, discusses how a precautionary approach is guiding risk management decisions and examines Canada's AMR strategy within the context of international action to minimize the development and spread of antimicrobial resistance.

Introduction

Bacterial resistance was observed almost as soon as the first antibiotic, penicillin, was discovered 75 years ago. Yet, it is only in the last decade that the alarming increase in AMR has been seen. As discussed in previous articles, the complexity of AMR reflects the wide range of uses for antimicrobials and the varied mechanisms through which bacteria become drug resistant. In response to the seemingly ubiquitous use of antimicrobials, several national and international organizations are developing strategies to minimize the development and spread of antimicrobial-resistant organisms. The World Health Organization (WHO) is at the forefront of such efforts with its 2001 release of the first Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance,[1] which is based on extensive consultations with international scientific and policy experts (see "Who's Doing What?" on page 28).

How Are Science and Research Informing Policy?

Advances in science and technology almost always lead to new ways of thinking and create new policy challenges. Likewise, policy evolves with advances in scientific knowledge and information on risk assessments. For issues as complex as AMR, policy making requires a systematic consideration of evidence from a variety of sources. Where direct scientific evidence has been available, it has weighed heavily in the decision-making process. For example, the ban on the use of the antibiotic avoparcin in Denmark was based on direct scientific research and surveillance evidence linking avoparcin use in food animals to an increase in vancomycin-resistant bacteria in human populations.[2]

Sometimes, decisions must be made even when scientific evidence is absent or insufficient. In situations where there are serious or irreversible threats to human health, jurisdictions use the precautionary approach or principle to guide risk management decisions. In Europe, for instance, certain antimicrobial growth promotants used in livestock production were banned in 1999 because of their potential risks to human health.

Managing Risks: The Precautionary Approach

The high probability of a severe or irreversible health impact makes a good case for taking special care. Given the incomplete evidence base for AMR and its serious and potentially irreversible health threats, regulatory bodies must use a precautionary approach in managing public health

risks. This does not mean, however, that decisions are made without considering available evidence. Rather, there can be a defensible scientific basis for decision making even though the level of evidence falls short of full scientific proof.

In a risk management approach, a critical step in assembling the evidence is identifying the **hazard** and determining the nature of the **risk**. In the case of AMR, there are three clearly distinct, but closely related hazards — the antimicrobial agents themselves, the antimicrobial resistant organisms and the antimicrobial resistance genes.[3] Because the implications of broad antimicrobial use were not initially obvious, many antimicrobials in use today were approved based on information that was required by regulatory agencies when the drugs were approved. In retrospect, it appears that over the past few decades the regulatory process focused on the hazards posed by the antimicrobial agent rather than the hazards posed by the resistant organisms and the resistance genes. Over the years, the extensive use of antimicrobials across all sectors, including overuse and inappropriate use, has exacerbated the problem. Sound risk analysis of all AMR hazards is imperative to accurately determine the extent of the problem.

Regulatory agencies face a number of risk assessment challenges in evaluating the link between antimicrobial use and the development of antimicrobial-resistant bacteria in humans: How do we assess the release of hazards, the level of human exposure and the consequences of such exposure? Are alternative antimicrobial therapies available for human infections caused by resistant bacteria? What are the anticipated risks? While the goal is to reduce the level of uncertainty in decision making, if scientific uncertainties persist, risk management measures must be put in place to protect human health.

The regulatory challenges are daunting, particularly given the number of "unknowns" about AMR. When available, scientific data must be considered in the context of a broad array of social, ethical, economic, behavioural and environmental issues. Additionally, risk management decisions must take into account the impacts on individuals and communities, human and animal health, and health economics, as well as on international trade and the global movement of people, products and animals.

Evolving Evidence: Ongoing Regulatory Challenges

Policy makers must take into account the evolving scientific understanding of AMR when developing new policies and guidelines for infection prevention and the prudent use of antimicrobials, and when assessing the safety of antimicrobial products. Until recently, the regulatory focus was on antimicrobial drug residues, not antimicrobial resistance. As a consequence, federal regulations in animal husbandry have been in place for some time, limiting drug residues and establishing withdrawal periods for antimicrobials before animals are slaughtered. However, the growing use of antimicrobials worldwide has increased the selective pressure in many animal species so that reservoirs of resistant organisms now exist. This has led to new regulatory concerns and questions about the public health implications of AMR.

The regulatory challenges are daunting, particularly given the number of "unknowns" about AMR. When available, scientific data must be considered in the context of a broad array of social, ethical, economic, behavioural and environmental issues. Additionally, risk management decisions must take into account the impacts on individuals and communities, human and animal health, and health economics, as well as on international trade and the global movement of people, products and animals.

A recent study assessing the human and financial burden of drug-resistant infections in Canada showed that drug costs alone could escalate to at least $1.8 billion from current levels of $659 million if drug resistance were to rise to endemic levels.[4] The potential impact on health care costs, as well as the impacts on morbidity and mortality, are key public health issues that require governmental intervention. The cornerstone

of any meaningful intervention must rest on a scientific understanding of the risks and how best to minimize them.

As discussed in the article on page 20, scientific evidence is being gleaned from a number of surveillance and research activities. Surveillance systems have been the driving force for the detection of antimicrobial-resistant bacteria worldwide. Scientific research has informed our understanding of the mechanisms of bacterial resistance and the spread of resistant bacteria or resistance traits. Health Canada is spearheading a variety of research projects on AMR within the department and in collaboration with external partners. Measures are also being taken to harmonize Canada's AMR strategy with those of its trading partners. As part of this overall strategy, the policy recommendations of Health Canada's AMR Advisory Committee are being considered in risk management decisions concerning the use of antimicrobials in food-producing animals.[5]

A Canadian Strategy for Controlling AMR

Due to the potential impacts on public health, agriculture and the environment, the federal government is developing overarching policies to address the emergence and spread of AMR. Although AMR is a multifaceted phenomenon for which scientific consensus is often lacking, there are increasing areas of scientific agreement that provide the starting points for moving forward.

Several international reports have highlighted the need for scientific evidence in making regulatory decisions or formulating intervention strategies. Health Canada places a high priority on obtaining such information, as demonstrated by the recently established Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS; see article on page 20).

The spectre of AMR pervades every segment of society. For this reason, risk management and the development of action strategies must involve all concerned groups and authorities, including industry, labour, interest groups, professional organizations, research institutions and interested individuals, as well as federal, provincial and territorial authorities. The involvement of these stakeholder groups is especially important given the unique information they can contribute to the evidence base and risk assessment models, including data on antimicrobial use by commodity groups (sales data), drug efficacy, bacterial resistance and animal health benefits.

What is the National Action Plan on AMR?

In the interests of developing a national action plan for controlling antimicrobial resistance, Health Canada cosponsored a consensus conference with the Canadian Infectious Diseases Society in May 1997. The conference produced 27 recommendations focusing on antimicrobial use, detecting resistance, creating partnerships and evaluating the action plan.

While certain aspects of the plan have been implemented, much remains to be done. In October 2002, the Canadian Committee on Antibiotic Resistance (CCAR) organized a follow-up National Policy Conference to propel action on many of the remaining recommendations. Although the Canadian health care system has mechanisms in place to prevent the emergence and spread of drug-resistant bacteria, it is essential that members work together to build on these. A number of provinces and national organizations are engaged in several such initiatives (see "Who's Doing What?" on page 28).

In the Midst of Uncertainties!

Notwithstanding the complexity of AMR, Canada is steadily gathering new evidence and information. Because AMR is a global issue, exchanging information with other countries is vital to developing strategies for dealing with AMR. The involvement of stakeholder groups at every stage of risk assessment and management adheres firmly to the principles of Health Canada's Decision-Making Framework,[6] ensuring that the full range of issues is captured and decisions are made in the broader context. In a world where science is in a state of flux, the readiness of regulatory agencies to invest in and use information will determine the success of risk assessment and management processes.

@ Please note: Full references are available in the electronic version of this issue of the Bulletin: http://www.hc-sc.gc.ca/orad-droa

Who's Doing What?

Who's Doing What? *is a regular column of the* **Health Policy Research Bulletin** *that profiles key players involved in policy research in the current theme area. Key players in the forefront of the fight against AMR include governmental and non-governmental organizations at the local, national and international levels.*

Lateef Adewoye, PhD, *and* **Kathy Dobbin**, *Veterinary Drugs Directorate, Health Products and Food Branch, Health Canada*

In Canada

- **Health Canada's Advisory Committee on Animal Uses of Antimicrobials and Impact on Resistance and Human Health**
  The Advisory Committee was created in 1999 to provide advice on the development of policies, surveillance and research related to the use of antimicrobials in the agri-food and aquaculture sectors. The committee's final report was presented to Health Canada in June 2002 (available at: http://www.hc-sc.gc.ca/vetdrugs-medsvet/amr_final_response_to_ac_cp_e.html).

- **Veterinary Drugs Directorate (VDD), Health Products and Food Branch, Health Canada**
  VDD is leading the development of policies on animal uses of antimicrobial agents. In keeping with its responsibility for approving the use of antimicrobials in animals, VDD is assessing regulatory and data requirement issues related to veterinary antimicrobial products. It also chairs the interdepartmental AMR Policy Committee, which together with the interdepartmental AMR Science Committee, assesses AMR risks and develops risk management strategies and Canadian policies on human and non-human uses of antimicrobial agents (available at: http://www.hc-sc.gc.ca/vetdrugs-medsvet/index_e.html).

The Veterinary Drugs Directorate is leading the development of policies on animal uses of antimicrobial agents. In keeping with its responsibility for approving the use of antimicrobials in animals, VDD is assessing regulatory and data requirement issues related to veterinary antimicrobial products.

- **National Microbiology Laboratory (NML)**
  NML manages an ongoing AMR research and surveillance program for enteric pathogens, *Neisseria gonorrhoeae, N. meningititis, Mycobacterium tuberculosis*, nosocomial acquired infections and other bacterial/viral pathogens. E-mail Lai_King_Ng@hc-sc.gc.ca for more information.

- **Laboratory for Foodborne Zoonoses (LFZ), Population and Public Health Branch, Health Canada**
  LFZ coordinates the development of an integrated AMR surveillance and antimicrobial use monitoring program in the agri-food and aquaculture sectors and is active in research on AMR at the human–animal–environment interface.

- **Bureau of Chemical Safety (BCS) and Bureau of Microbial Hazards (BMH), Food Directorate, Health Products and Food Branch, Health Canada**
  The BCS and BMH have been conducting research on AMR associated with antimicrobial use in the agri-food and aquaculture sectors, and on human exposure to veterinary drug residues for risk assessment purposes.

- **Canadian Bacterial Surveillance Network (CBSN)**
  CBSN studies the prevalence, mechanisms and epidemiology of AMR and publishes resistance data for select human pathogens (see: http://microbiology.mtsinai.on.ca/research/cbsn.shtml).

- **Health Canada's Centre for Infectious Disease Prevention and Control (CIDPC)**
  The CIDPC is actively involved in AMR surveillance and collaborates with other groups to develop guidelines on infection prevention and control (see: http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/centres_e.html or http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/noib-inpb/index.html).

- **Canadian Committee on Antibiotic Resistance (CCAR)**
  Created by Health Canada in 1997 following a national consensus conference on antibiotic resistance, CCAR publishes articles and undertakes a variety of AMR communications activities, including the recent National Policy Conference on Antibiotic Resistance advancing the National Action Plan on AMR (see: http://www.ccar-ccra.com/).
- **Canadian Institute for Health Research (CIHR)**
  CIHR's Institutes of Infection and Immunity, and Population and Public Health are collaborating with Health Canada and several other federal government departments to fund research projects on AMR in the food chain under the "Safe Food and Water Research Initiative" (see: http://www.cihr-irsc.gc.ca/institutes/iii/funding/2002_opportunities_e.shtml).

In the Provinces

Several provinces are involved in activities aimed at managing AMR. These range from an AMR action plan in British Columbia to the "Do Bugs Need Drugs" (http://www.dobugsneeddrugs.org) initiative in Alberta and the EQUIRE (Étude Québécoise sur les pathogènes respiratoires) surveillance network in Québec.[1]

On the International Front

- **World Health Organization (WHO)**
  The WHO addresses the impacts of AMR as part of its global outreach efforts and recently published a global strategy for the containment of AMR (see: http://www.who.int/emc/amr_interventions.htm).
- **VICH**
  The work of the International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH) is coordinated by the International Federation for Animal Health (IFAH). The AMR Working Group of the VICH recently released a guidance document entitled "Pre-Approval Information for Registration of New Veterinary Medicinal Products for Food Producing Animals with Respect to Antimicrobial Resistance" (available at: http://www.oie.int/eng/OIE/en_oie.htm).
- **FDA/Center for Veterinary Medicine (CVM), USA**
  CVM approves the use of antimicrobials in food-producing animals in the United States, engages in risk assessment of antimicrobial use in animals and develops new AMR policies (see: http://www.fda.gov/cvm/antimicrobial/antimicrobial.html).
- **US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**
  The CDC is leading the campaign to prevent antibiotic resistance in health care settings and to promote appropriate antibiotic use in the community. CDC cochairs the Federal Interagency AMR Task Force, which recently developed the US Public Health Action Plan to Combat AMR (available at: http://www.cdc.gov/drugresistance/).
- **The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA)**
  The Committee for Veterinary Medicinal Products of the EMEA has developed guidelines for evaluating the microbiological safety of veterinary antimicrobials (available at: http://www.emea.eu.int/aboutus.htm).
- **Codex Alimentarius Commission**
  This Joint Food and Agriculture Organization (FAO)/WHO Initiative is developing food standards, guidelines and codes of practice under the Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Codex is currently developing a code of practice to minimize and contain AMR (available at: http://www.codexalimentarius.net/).
- **Australian Government**
  The Departments of Health and Ageing, and Agriculture, Fisheries and Forestry coordinate the management of antimicrobial use in animals and

Fact

People who eat raw milk and raw milk products (cheese) are at greater risk of foodborne illness and, therefore, infection with antimicrobial resistant organisms. Approved pasteurization processes reduce the risk of foodborne diseases associated with milk consumption.

humans in Australia. The Commonwealth Government is developing a national antibiotic resistance management program focusing on regulatory controls, monitoring and surveillance, infection prevention, education and research (see: http://www.health.gov.au/pubs/jetacar.htm).

- **Alliance for Prudent Use of Antibiotics (APUA)**
  APUA recently published "The Need to Improve Antimicrobial Use in Agriculture: Ecological and Human Health Consequences," a report of a Scientific Advisory Panel examining antimicrobial use in animals and its impact on resistance (available at: http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/contents/v34nS3.html).
- **Union of Concerned Scientists (UCS)**
  A vocal advocate of limited antimicrobial use in agriculture that has recently released estimates of the quantity of antimicrobial use in livestock, the UCS is currently working with environmental and public health organizations to advocate for a reduction in antimicrobial use in food-producing animals (see: http://www.ucsusa.org/food_and_environment/antibiotic_resistance/index.cfm).

Surveillance Programs

Monitoring antimicrobial resistance and/or use is a priority for many national and international organizations. In addition to national systems/networks, several programs have been institutionalized worldwide.

- **SENTRY Antimicrobial Surveillance Program**
  (see: http://www.ewi.med.uu.nl/enare/)
- **National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS)**
  (see: http://www.cdc.gov/narms/)
- **European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)**
  (see: http://www.earss.rivm.nl/)
- **European Network for Antimicrobial Resistance and Epidemiology (ENARE)**
  (see: http://www.ewi.med.uu.nl/enare/)
- **WHO Global Salm-Surv**
  (see: http://www.who.int/salmsurv/en/)
- **The Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP)**
  (see: http://www.vetinst.dk/high_uk.asp?page_id=180)
- **The Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS)**
  In the past several years, CIPARS has launched a number of AMR surveillance and antimicrobial use monitoring projects in both the human and veterinary sectors. CIPARS is a collaboration of several federal, provincial and academic partners, including Health Canada (for more information, e-mail Rebecca_Irwin@hc-sc.gc.ca or Kathryn_Dore@hc-sc.gc.ca).

@ *Please note: Full references are available in the electronic version of this issue of the Bulletin: http://www.hc-sc.gc.ca/arad-draa*

Myth

Once preparing raw poultry, kitchen counters, cutting boards and knives must be cleaned with an antibacterial soap to kill salmonella and other germs.

Fact

Experts say that using antibacterial soap is a waste of time and money. Not only that, but you are risking the development of AMR. A good scrubbing with hot water and soap is usually all that is required to get rid of these germs. For extra care, use a solution of water and vinegar or household bleach.

Using Canada's Health Data ***is a regular column of the* Health Policy Research Bulletin** ***highlighting methodologies for collecting, analyzing and using health data. In this issue, the example of gonorrhea is used to illustrate how a surveillance system that generates high frequency, quick response data can inform decisions about treatment protocols.***

Using Real-Time Data in Decision Making

Jaylyn Wong, *Applied Research and Analysis Directorate, Information, Analysis and Connectivity Branch, Health Canada, and* **Cathy Sevigny**, *Centre for Infectious Disease Prevention and Control, Population and Public Health Branch, Health Canada*

Health Canada is responsible for many public policy decisions concerning the protocols for treating disease. Evidence, such as the data collected by surveillance systems, is an essential part of this decision-making process. To be truly effective, surveillance systems must generate data frequently enough so that up-to-date information is available when decision makers need it. Moreover, decision-making systems must be able to respond to the evidence quickly, which requires clear indicators and sound planning.

About Gonorrhea

The second-most commonly reported sexually transmitted infection (STI) in Canada, gonorrhea is caused by the bacteria *Neisseria gonorrhoeae*. While the rate of reported cases of gonorrhea decreased from 1980 to 1997, incidence rates rose again from 1997 to 2001.[1] Untreated gonorrhea in females can have serious consequences, including pelvic inflammatory disease, which often leads to infertility or ectopic pregnancy.[2] If diagnosed early, however, gonorrheal infections can be cured with a single dose of antibiotics.

Canadian Treatment Guidelines

The 1998 *Canadian Sexually Transmitted Disease (STD) Guidelines* assist primary health care providers in the prevention, diagnosis, treatment and follow-up of STI in Canada.[3] Prepared by the former Laboratory Centre for Disease Control (LCDC) Expert Working Group on Sexually Transmitted Diseases, the Guidelines provide information on the appropriate clinical management of various STIs, including gonorrhea. The Guidelines currently recommend ciprofloxacin and ofloxacin — both in the fluoroquinolone (FQ) class of antibiotics — as two of the treatment options for people diagnosed with gonorrhea.[4]

Although it is generally recommended that regimens for treating gonorrhea have an efficacy approaching 100 percent and not less than 95 percent, Canadian experts have identified a target of 97 percent.[1] This precautionary approach to treating gonorrhea is necessary because of the serious ramifications of untreated infections, which include ongoing transmission and the potential for increased resistance to antibiotic treatment.

Since resistance of *N. gonorrhoeae* to the FQ class of antibiotics was systematically documented in 1992,[5] it has become endemic in many parts of the world. In Hong Kong, for example, the prevalence rate of FQ-resistant gonorrhea rose from 3.3 percent in 1993 to 49 percent in 1998. In other countries, such as Korea, Cambodia and the Phillippines, prevalence rates are higher than 50 percent. Although most prevalent in East Asia, this type of resistant gonorrhea has been documented in countries around the world, including Canada.[1,6-10]

Monitoring and Measuring Resistance

In Canada, surveillance methods are used to monitor the prevalence of resistant strains in order to provide up-to-date information about which antibiotics should be used to treat gonorrhea. Since gonorrhea is designated a "reportable" disease, physicians and/or laboratories (depending on the jurisdiction) must report all diagnosed cases to their local health departments.

Often, physicians must prescribe treatment for patients with gonorrhea while they are waiting to determine if the bacterial strain is resistant to the prescribed antibiotic. In most cases where cultures are positive for gonorrhea, isolates are sent to provincial laboratories for susceptibility testing to various antibiotics, including ciprofloxacin and ofloxacin.[11] If the isolates have a decreased susceptibility to one or more antibiotics, they are sent to the National STD Laboratory in Winnipeg for further testing.[1] The results are also given to the diagnosing physician so that an alternate treatment can be prescribed, if necessary.

Figure 1 illustrates the rising prevalence of full ciprofloxacin resistance in *N. gonorrhoeae*, which is determined on an annual basis. From 1991 to 2001, resistance increased more than 200-fold, from 0.01 percent to 2.4 percent.[12]

While early cases of FQ resistance were associated with travel in Asia, travel information is not consistently collected and reported across Canada as part of a patient's medical history. As a result, it is difficult to determine what proportion of FQ resistance in Canada can be linked to travel abroad.

Figure 1: Percentage of *Neisseria Gonorrhoeae* Isolates Tested in Canada Resistant to Ciprofloxacin, 1991–2001

Public Health Concerns

When considering the example of gonorrhea, there are important public health issues related to the growing prevalence of ciprofloxacin resistance in Canada. A primary concern is the potential for increasingly limited treatment options for people infected with gonorrhea. Another is the possibility of continued transmission of resistance, which may lead to a rapid increase in FQ-resistant gonorrhea.

By identifying people with resistant strains of gonorrhea, a surveillance system generating **real-time** data can be an important tool for slowing the spread of resistance. Contacts can then be treated prophylactically with appropriate medications. This type of tracking system is essential in determining when heightened public health measures are needed to control the spread of resistant strains of gonorrhea. An emerging concern is the use of new DNA-based testing methods to detect *N. gonorrhoeae* that do not allow for susceptibility testing. Unless sentinel sites continue to use the culture testing methods for determining susceptibility, the system's ability to monitor trends in antibiotic resistant strains could be impaired.

A Coordinated Policy Response

At 2.4 percent, the current prevalence rate of ciprofloxacin resistance is approaching the critical level of 3 percent. Health Canada is monitoring the situation closely so that it can respond quickly as new data become available. If the prevalence rate rises above the critical level of 3 percent, treatment regimes for gonorrhea involving fluoroquinolones would no longer be recommended due to the increased risk of treatment failures (less than 97 percent efficacy). In addition to other methods of informing primary care practitioners, Health Canada would likely issue a national advisory warning that ciprofloxacin and other fluoroquinolones should not be used to treat gonorrhea. This advisory would be sent to STD Directors in the provinces and territories to disseminate to local departments of health and practising physicians.

While fluoroquinolones are still appropriate for treating most cases of gonorrhea, Health Canada currently recommends that they be avoided if the patient has recently travelled to an area where FQ resistance is endemic. Similarly, as FQ resistance is known to vary among regions in Canada, the department recommends that fluoroquinolones not be used where the prevalence rate of resistance is higher than 3 percent.[1] In 2003-2004, an expert working committee will review the 1998 Canadian STD Guidelines, revising them to incorporate any new recommendations regarding treatment protocols for gonorrhea.

Conclusion

This example has presented a surveillance system generating real-time data that are used to inform gonorrhea treatment protocols. The creation of similar real-time surveillance systems can help inform many other decision-making systems, whether they are related to antimicrobial resistance or other important health issues.

Please note: Full references are available in the electronic version of this issue of the Bulletin: http://www.hc-sc.gc.ca/arad-draa

New and Noteworthy

***New and Noteworthy** is a regular column of the Health Policy Research Bulletin highlighting "up and coming" policy research in the health field.*

Health Canada's Health Policy Research Program

With the transfer of Health Canada's National Health Research and Development Program (NHRDP) to the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) in 2001, the Health Policy Research Program (HPRP) was established to fund extramural, peer-reviewed research that contributes to the evidence base for the department's policy decisions.

HPRP is a contribution program managed by the Research Management and Dissemination Division (RMDD), Applied Research and Analysis Directorate, Information Analysis and Connectivity Branch. Its guiding principles focus on departmental policy relevance, scientific merit, appropriateness and complementarity with other federal funding programs, and fair and transparent selection processes.

HPRP supports a variety of initiatives, including: research projects (primary, secondary and synthesis research); workshops and seminars (for example, consensus workshops on policy issues); developmental contributions (including methodologies for policy research or knowledge transfer); and federal/provincial/territorial partnerships that give effect to intergovernmental agreements to fund research of national significance.

There are five key steps involved in transforming policy issues into research findings:

- **Select the Policy Issues**
  The inter-branch Policy Research Working Group (PRWG) identifies key departmental policy research themes. Once a year, RMDD solicits "context pieces" from departmental branches that describe specific policy issues corresponding with these priority themes. When a policy issue transcends a single branch, RMDD encourages the branches to collaborate on the context piece. The PRWG ranks the context pieces according to their feasibility and corporate priority.
- **Develop Requests for Proposals (RFPs) and/or Requests for Letters of Intent (RFLOIs)**
  RMDD collaborates with departmental policy contacts to develop RFPs and RFLOIs based on the top-ranked context pieces.
- **Review and Approve Proposals**
  RMDD screens letters of intent and proposals to ensure they meet eligibility requirements. Applications are then rated for scientific merit and policy content. Funding for successful applications is approved by the Minister. It generally takes approximately 8 to 12 months from the time the request is posted on the website until the project receives funding.
- **Manage Contributions**
  Funded projects, workshops and seminars are managed by HPRP staff. During the research process, branch policy contacts are available to advise researchers on the policy aspects of projects.
- **Disseminate Results**
  With the assistance of branch policy contacts, RMDD distributes research findings to appropriate decision makers and other interested parties.

1. Select the Policy Issues
2. Develop Requests for Proposals (RFPs) and/or Requests for Letters of Intent (RFLOIs)
3. Review and Approve Proposals
4. Manage Contributions
5. Disseminate Results

To date, 15 RFPs/RFLOIs have been developed and posted on the ARAD website (see: http://www.hc-sc.gc.ca/iacb-dgiac/arad-draa/english/rmdd/funding1.html). The requests address a wide range of topics, including climate change, drug effectiveness, migration health, health risks to Canadians, integrated approaches to chronic disease prevention, health impacts of economic change, and governance and patient safety.

The 2003-2004 solicitation process for policy context pieces is now under way. During the summer and fall of 2003, top-ranked policy issues will be developed into RFPs/RFLOIs. For more information, contact: RMDDinfo@hc-sc.gc.ca

Safe Food and Water Initiative: Microbial Contamination of Food and Water and Antimicrobial Resistance in the Food Chain

CIHR's Institute of Infection and Immunity played an instrumental role in the creation of the Canadian Research Coalition for Safe Food and Water, which is comprised of representatives from many major Canadian stakeholder groups and research funders in the field. The coalition's goal is to build a national, coordinated research agenda in the area of microbial contamination of food and water, and antimicrobial resistance in the food chain.

CIHR is currently soliciting applications to design a framework for coordinating Canadian research. The framework will combine the resources and expertise of researchers, stakeholder partners and those who use the research, such as policy makers, program administrators and public health practitioners. To assist in the process, research teams — including scientists from federal departments and academia — will be created or expanded to address specific research issues. One of the goals of the project is to help establish direct links between environmental and agricultural research, and health outcomes. More information is available at: http://www.cihr-irsc.gc.ca/index_e.shtml

The 2002 *Health Canada Research Forum: From Science to Policy* was the first national research conference organized by and for Health Canada. The Forum focused on three themes: Genomics and Health, Children's Health, and Contaminants in Food, Water and Air. This year's Forum will provide Health Canada's policy and scientific communities with a joint venue for discussing new directions in research and examining how government-based science is being used to inform policy decisions.

Health Canada Research Forum: From Science to Policy

The 2002 *Health Canada Research Forum: From Science to Policy* was the first national research conference organized by and for Health Canada. The Forum focused on three themes: Genomics and Health, Children's Health, and Contaminants in Food, Water and Air. A summary report of the proceedings is available at: http://www.hc-sc.gc.ca/ocs-besc/english/forum.html

Responding to the success of the 2002 Forum, the Office of the Chief Scientist is sponsoring a second departmental research conference on October 20 and 21, 2003. This year's *Health Canada Research Forum: From Science to Policy* will examine the science-to-policy continuum in the following areas:

- the health of vulnerable populations
- mental health, neuroscience and addiction
- emerging threats to public health
- health risk assessment and regulation

The Forum will provide Health Canada's policy and scientific communities with a joint venue for discussing new directions in research and examining how government-based science is being used to inform policy decisions. Registration for the event is open to all Health Canada employees, who can use the Departmental Science and Research Database (accessible through Gateway in Lotus Notes) to keep informed on all aspects of the Forum (for more information, e-mail Health_Canada_Research_Forum@hc-sc.gc.ca).

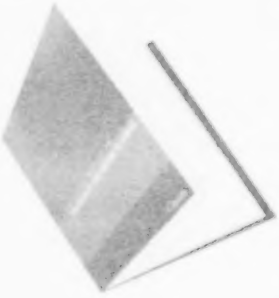
Women's Health Indicators Project

The Women's Health Indicators project is designed to provide baseline information to support surveillance and policy responses to women's diverse health needs. The project's goals are to:

- assist Health Canada's policy decision makers in monitoring women's health
- support appropriate and consistent data collection necessary for gender-based indicators
- provide for the transfer of knowledge to policy makers, stakeholders and the public

Reflecting the key commitments and strategic directions adopted by Health Canada's Women's Health Bureau through the department's Women's Health Strategy (1999), the project also responds to Health Canada's Gender-Based Analysis Policy (2000), which requires the integration of gender-based analysis into all departmental policies and programs. More information is available at: http://www.hc-sc.gc.ca/english/women/index.html

Statistics on First Nations Health



The First Nations and Inuit Health Branch of Health Canada has released a statistical profile summarizing the health status and conditions affecting the health of First Nations living on reserve in Canada. Data from 1999 on First Nations immunization, perinatal health, mortality and communicable diseases are compared with findings for the Canadian population as a whole. The report also presents limited statistics on other factors relevant to health, such as housing conditions and water quality. The first in a series of periodic publications on health, the statistical profile is designed to improve First Nations' health by increasing the knowledge available to health professionals, researchers, community leaders and policy makers. For more information, e-mail fnihb_stats@hc-sc.gc.ca. This report is available at:http://www.hc-sc.gc.ca/fnihb/sppa/hia/publications/statistical_profile.htm

A Tool for Gender-Based Analysis

Health Canada's Women's Health Bureau has developed a new capacity-building tool for gender-based analysis (GBA) that will be of interest both to novices and those experienced with GBA. *Exploring Concepts of Gender and Health* examines the differences between sex and gender, and discusses the integration of GBA into a decision-making framework. The tool provides case studies illustrating how GBA can be used to provide a sharper focus on the context of men's and women's lives, and how it can improve policies and programs. It also includes specific questions to consider in research development, and policy and planning. The document will be published in the summer of 2003 (watch for it at: http://www.hc-sc.gc.ca/english/women/index.html); for hard copies, please contact the Women's Health Bureau Resource Centre at (613) 946-7213.

Health Canada's Working Paper Series

The *Health Policy Research Working Paper Series* (WPS) is produced by the Applied Research and Analysis Directorate as part of a larger policy research dissemination program designed to encourage the transfer and uptake of knowledge generated by or on behalf of Health Canada. Highlighting important research in the field, the WPS complements other departmental communications activities focusing on health policy research, including the *Health Policy Research Bulletin*, the *Policy Researcher Seminar Series* and various workshops. Five working papers were recently released:

- *New Considerations on the Empirical Analysis of Health Expenditures in Canada: 1966-1998*
- *The Voluntary Health Sector: Looking to the Future of Canadian Health Policy and Research: Part 1*
- *The Voluntary Health Sector: Looking to the Future of Canadian Health Policy and Research: Part 2*
- *Social Capital as a Determinant of Health. How Should It be Defined?*
- *Social Capital as a Determinant of Health. How Should It be Measured?*

All working papers are available at: http://www.hc-sc.gc.ca/iacb-dgiac/arad-draa/english/rmdd/wpapers/wpapers1.html

Fact

Veterinarians, in consultation with food animal nutritionists, are the best persons to determine whether or not an antimicrobial is needed, and which one to use. It is essential to follow the instructions of a veterinarian regarding the prudent use and safe handling of antimicrobials. It is also important to take advantage of livestock medicine courses where they are offered and to adhere to the guidelines included in commodity quality assurance programs.

Mark Your Calendar

What	When	Theme
Global Health Economics: Making Research and Reform	June 15-18, 2003 San Francisco, California http://www.healtheconomics.org/cgi-bin/WebObjects/IheaConference	Globalism and the increased need for the development and transfer of accurate health economics research and careful policy analysis
Improving Outcomes Through Health Technology Assessment	June 22-25, 2003 Canmore, Alberta http://www.istahc2003.org/	A focus on: identifying the topics for assessment, refining assessment methods, and implementing the evidence
Conference on Health and Economic Policy	June 27-28, 2003 Munich, Germany http://www.cesifo.de/	Role of health in poverty, the effect of public policy on health, forecasting supply and demand for health, demographic outcomes in an aging population and their policy implications
7th International Child and Youth Care Conference: Promise into Practice	August 20-23, 2003 Victoria, British Columbia http://www.promiseintopractice.ca/	Streams include: professionalism, cultural and human diversity, applied human development, relationships and communication, and developmental practice methods
Health Statistics Data Users Conference 2003	September 7-9, 2003 Ottawa, Ontario http://www.statcan.ca/english/services/workshops.htm	Data sources, data quality, analysis and dissemination
9th International Conference on the Scientific Basis of Health Services	September 20-23, 2003 Washington, DC http://www.icsbhs.org/	Strategies for organizing health services research, using evidence to improve clinical practice, health services management, policy making and alleviating the burden of specific diseases
Mental Health and Addictions Conference	September 28-October 1, 2003 Niagara Falls, Ontario http://www.ontario.cmha.ca/content/inside_cmha/conferences/making_gains.asp	Making gains: Research, recovery and renewal
International Conference on Health Policy Research	October 17-19, 2003 Chicago, Illinois http://www.amstat-online.org/sections/hpss/ichpr.htm	Methodological issues in health services and outcomes research
10th Canadian Conference on International Health "The Right to Health: Influencing the Global Agenda"	October 26-29, 2003 Ottawa, Ontario http://www.csih.org/	How research, advocacy and action can shape our future
First Canadian Conference on Counter-Terrorism and Public Health	October 29-November 1, 2003 Toronto, Ontario http://www.cpha.ca/english/conf/bio-terr/bio-an_e.htm	An open forum for the delivery, exchange and discussion of information and actions related to the public health sector and bioterrorism
Canadian Injury Prevention Conference 2003	November 23-25, 2003 Ottawa, Ontario http://www.safekidscanada.com/CIPC/default.html	Designed to build on the Kananaskis 2000 national conference, the conference will focus on unintentional injury, violence and suicide prevention

References

References for "Antimicrobial Resistance: What is it?" (p. 6)

1. Krasner, R.I. (2002). *The Microbial Challenge: The Human Microbe Interaction.* New York: ASM Press.
2. Hooper, D.C. (2000). Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clinical Infectious Disease, 31 (Suppl 2),* S24-S28.
3. Liebert, C.A., Hall, R.M., & Summers, A.O. (1999). Transposon Tn21, flagship of the floating genome. *Microbiology and Molecular Biology Reviews, 63,* 507-522.
4. Steinmoen, H., Knutsen, E., & Håvarstein, L.S. (2002). Induction of natural competence in Streptococcus pneumoniae triggers lysis and DNA release from a subfraction of the cell population. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 99,* 7681-7686.
5. Acar, J., & Rostel, B. (2001). Antimicrobial resistance: An overview. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 20(3),* 797-810.
6. Voss, A., & Widmer, A.F. (1997). No time for handwashing!? Handwashing versus alcoholic rub: Can we afford 100% compliance? *Infection Control and Hospital Epidemiology, 18,* 205-208.
7. Pittet, D., Hugonnet, S., Harbarth, S., Mourouga, P., Sauvan, V., Touveneau, S., et al. (2000). Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet, 356,* 1307-1312.
8. Schweizer, H. (2001). Triclosan: A widely used biocide and its link to antibiotics. *Federation of European Microbiological Societies, 202,* 1-7.
9. Linton, A.H. (1977). Antimicrobial resistance: The present situation reviewed. *Veterinary Record: Journal of the British Veterinary Association, 100(17),* 354-360.

References for "AMR: A Global Human Health Problem" (p. 10)

1. Wall, P.G., Morgan, D., Lamden, K., et al. (1994). A case control study of infection with an epidemic strain of multi-resistant Salmonella typhimurium DT104 in England and Wales. *Community Disease Report, 4,* R130-R135.
2. Helms, M., Vastrup, P., Gerner-Smidt, P., & Mølbak, K. (2002). Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant Salmonella Typhimurium. *Emergency Infectious Disease. 8,* 490-495.
3. Anonymous. (2002). The cost of antibiotic resistance: Effect of resistance among Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumanni and Pseudomonas aeruginosa on length of hospital stay. *Infection Control and Hospital Epidemiology, 25(2),* 106-108.
4. Fridkin, S.K. (2001). Vancomycin-intermediate and -resistant Staphylococcus aureus: What the infectious disease speciaiist needs to know. *Clinical Infectious Disease, 32,* 108-115.
5. Gardam, M.A. (2000). Is methicillin-resistant Staphylococcus aureus an emerging community pathogen? A review of the literature. *Canadian Journal of Infectious Disease, 11(4),* 202-211.
6. Marchese, A., Schito, G.C., & Debbia, E.A. (2000). Evolution of antibiotic resistance in gram-positive pathogens. *Journal of Chemotherapy, 12(6),* 459-462.
7. Centers for Disease Control (CDC). (2002). Public health dispatch: vancomycin-resistant Staphylococcus aureus — Pennsylvania. *Morbidity and Mortality Weekly Report, 51(40),* 902.
8. Berns, J.S. (2003). Infection with antimicrobial-resistant microorganisms in dialysis patients. *Seminars in Dialysis, 16(1),* 30-37.
9. Conly, J. (2002). Antimicrobial resistance in Canada. *Canadian Medical Association Journal, 167,* 885-891.
10. Austin, D.J., Kristinsson, K.G., & Anderson, R.M. (1999). The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 96(3),* 1152-1156.
11. IMS HEALTH Canada. *Antibiotic use on the decline as 2000 flu season starts.* Retrieved January 23, 2003, from http://www.imshealthcanada.com/htmen/4_2_1_26.htm
12. IMS HEALTH Canada and Canadian Committee on Antibiotic Resistance. *Antibiotic prescribing trends in Canada.* Retrieved January 23, 2003, from http://www.ccar-ccra.org
13. Health Canada and Canadian Hospital Epidemiology Committee. (2002). [Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, MRSA Summary]. Unpublished data.
14. Campbell, G.D., & Silberman, R. (1998). Drug-resistant Streptococcus pneumoniae. *Clinical Infectious Disease, 26,* 1188-1195.
15. Simor, A.E., Louie, M., & Low, D.E. (1996). Canadian national survey of prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae. *Canadian Bacterial Surveillance Network. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 40,* 2190-2193.
16. Low, D. (1999). Decreasing penicillin and macrolide resistance in Canada: Who's driving whom? *Canadian Bacterial Surveillance Network Newsletter,* December 1999, 1-2.
17. Canadian Committee on Antibiotic Resistance. (2002). Antimicrobial resistance: A deadly burden no country can afford to ignore. *Journal of Infectious Disease, 14(1),* 1-4.
18. Health Canada. (1997). Controlling antimicrobial resistance: An integrated action plan for Canadians. *Canadian Communicable Disease Report, 23S7,* 1-32.

19. Coast, J., Smith, R.D., & Millar, M.R. (1998). An economic perspective on policy to reduce antimicrobial resistance. *Social Science and Medicine, 46(1)*, 29-38.

20. Shales, D.M., Gerding, D.N., John, J.F., et al. (1997). Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the prevention of antimicrobial resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clinical Infectious Disease, 25*, 584-599.

21. Riley, L.W., Cohen, M.L., Seals, J.E., et al. (1984). Importance of host factors in human salmonellosis caused by multiresistant strains of Salmonella. *Journal of Infectious Disease, 149*, 878-883.

22. Hargrett-Bean, N.T., Pavia, A.T., & Tauxe, R.V. (1988). Salmonella isolates from humans in the United States, 1984-1986. *Morbidity and Mortality Weekly Report, 37*, 25-31.

23. Levine, W.C., Buehler, J.W., Bean, N.H., & Tauxe, R.V. (1991). Epidemiology of nontyphoidal Salmonella bacteria during the human immunodeficiency virus epidemic. *Journal of Infectious Disease, 164*, 81-87.

24. Klare, I., Badstübner, D., Konstabel, C., Böhme, G., Claus, H., & Witte, W. (1999). Decreased incidence of vanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. *Microbial Drug Resistance, 5*, 45-52.

25. Centers for Disease Control (CDC). (1993). Nosocomial enterococci resistant to vancomycin — United States, 1989-1993. *Morbidity and Mortality Weekly Report, 42*, 597-599.

26. Cody, S.H., Abbott, S.L., Marfin, A.A., et al. (1999). Two outbreaks of multidrug-resistant Salmonella serotype Typhimurium DT104 infections linked to raw-milk cheese in Northern California. *Journal of the American Medical Association, 281*, 1805-1810.

27. West, A.M., Martin, S.W., McEwen, S.A., Clarke, R.C., & Tamblyn, S.E. (1988). Factors associated with the presence of Salmonella spp. in dairy farm families in Southwestern Ontario. *Canadian Journal of Public Health, 79*, 119-123.

28. Centers for Disease Control (CDC). (1995). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infection Control and Hospital Epidemiology, 16*, 105-113.

29. Bager, F., Aarestrup, F.M., Madsen, M., & Wegener, H.C. (1999). Glycopeptide resistance in Enterococcus faecium from broilers and pigs following discontinued use of avoparcin. *Microbial Drug Resistance, 5*, 53-56.

30. Aubry-Damon, H., Legrand, P., Brun-Buisson, C., Astier, A., Soussy, C.-J., & Leclercq, R. (1997). Reemergence of gentamicin-susceptible strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Roles of an infection control program and changes in aminoglycoside use. *Clinical Infectious Disease, 25*, 647-653.

31. Health Canada. (1999). Infection Control Guidelines. Routine practices and additional precautions for preventing the transmission of infection in health care. *Canadian Communicable Disease Report, 25S4*, 1-142.

References for "Antimicrobial Use and Resistance in Animals" (p. 18)

1. Health Canada. (2002). *Advisory Committee on Animal Uses of Antimicrobials and Impact on Resistance and Human Health Uses of Antimicrobials in Food Animals in Canada: Impact on Resistance and Human Health* (available at: http://www.hc-sc.gc.ca/vetdrugs-medsvet/amr/e_policy_dev.html).

2. McEwen, S.A., & Fedorka-Cray, P. (2002). Antimicrobial use and resistance in animals. *Clinical Infectious Disease, 34 (Suppl)*, S93-S106.

3. United Kingdom Department of Health. (1998). *The path of least resistance. Main report of the Standing Medical Advisory Committee, Sub-Group on Antimicrobial Resistance.* London, England: Author.

4. Commonwealth of Australia, Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR). (1999). *The use of antibiotic in food-producing animals: Antibiotic-resistant bacteria in animals and humans.* Retrieved January 26, 2003, from http://www.health.gov.au/pubs/jetacar.htm

5. Barza, M. (2002, June 1). Potential mechanisms of increased disease in humans from antimicrobial resistance in food animals. *Clinical Infectious Disease, 34 (Suppl 3)*, S123-S125.

6. Swartz, M.N. (2002). Human diseases caused by food-borne pathogens of animal origin. *Clinical Infectious Disease, 34 (Suppl 3)*, S111–S122.

7. Bager, F. (Ed.). (2002). DANMAP 2001. DANMAP, Danish Zoonosis Centre, Danish Veterinary Laboratory, bulowsvej 27 DK-1790. Copenhagen, Denmark. Retrieved January 26, 2003, from http://www.vetinst.dk/

8. Canadian Veterinary Medical Association (1999, July). *The prudent use of antimicrobial drugs in animals.* Retrieved January 26, 2003, from http://www.ccar-ccra.org/agri6-e.htm

References for "Building the Evidence Base for Antimicrobial Resistance" (p. 20)

1. Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Kobayashi, G.S., & Pfaller, M.A. (1998). Enterococcus and other gram-positive cocci. In *Medical Microbiology* (3rd ed., pp. 40-55). St. Louis, MO: Mosby.

2. Murray, B.E. (1991). New aspects of antimicrobial resistance and the resulting therapeutic dilemmas. *Journal of Infectious Diseases, 163*, 1185-1194.

3. Endtz, H.P., Van den Braak, N., Verbrugh, A., & Van Belkum, A. (1999). Vancomycin resistance: *Status quo* and *quo vadis*. *European Journal of Clinical Microbiological Infectious Disease, 18*, 683-690.

4. Wegener, H.C., Aarestrup, F.M., Jensen, L.B., Hammerum, A.M., & Bager, F. (1999). Use of antimicrobial growth promoters in food animals and Enterococcus faecium resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe. *Emerging Infectious Diseases, 5*, 329-335.

5. Sørensen, T.L, Blom, M., Monnnet, D.L., Frimodt-Møller, N., Poulsen, R.L., & Espersen, F. (2001). Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant Enterococcus faecium from chicken and pork. *New England Journal of Medicine, 345*, 1161.

6. O'Brien, T.F. (2002). Emergence, spread, and environmental effect of antimicrobial resistance: How use of an antimicrobial anywhere can increase resistance to any antimicrobial anywhere else. *Clinical Infectious Diseases, 34 (Suppl 3)*, S78-S84.

7. Mead, P.S., Slutsker, L., Dietz, V., McCaig, L.F., Bresee, J.S., Shapiro, C., et al. (1999). Food-related illness and death in the United States. *Emerging Infectious Diseases, 5*, 607.

8. Halperin, W., Baker Jr., E.L., & Monson, R.R. (Eds.). (1992). *Public Health Surveillance*. New York: Van Nostrand Reinhold.

9. Committee on Human Health Risk Assessment of Using Subtherapeutic Antibiotics in Animal Feeds, Institute of Medicine, Division of Health Promotion and Disease Prevention. (1989). *Human health risk with subtherapeutic use of penicillin or tetracyclines in animal feed*. Washington, DC: National Academy Press.

10. Harrison, P.F., & Ledberg, J. (Eds.). (1998). *Antimicrobial Resistance: Issues and Options: Workshop Report*. Washington, DC: National Academy Press.

11. Dowell, S.F., & Schwartz, B. (1997). Resistant pneumococci: protecting patients through judicious use of antibiotics. *American Family Physician, 55*, 1647-1654.

12. Cuff, W.R., Ahmed, R., Woodward, D.L., Clark, C.G., & Rogers, F.G. (2000). *Enteric Pathogens Identified in Canada — Annual Summary 1998*. Winnipeg, MB: National Laboratory for Enteric Pathogens, Health Canada.

13. Poppe, C., Ayroud, M., Ollis, G., Chirino-Trejo, M., Smart, N., Quessy, S., et al. (2001). Trends in antimicrobial resistance of Salmonella isoalted from animals, food of animal origin, and the environment of animal production in Canada, 1994-1997. *Microbial Drug Resistance, 7(2)*, 197-212.

14. National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS). (2003). *Annual Veterinary Isolates Data 1997-2002: Percent resistance by animal species and source*. Retrieved March 26, 2003, from http://www.arru.saa.ars.usda.gov/narms/narms.htm

15. Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring Programme (DANMAP). (2002). *DANMAP 2001 — Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in food animals, foods and humans in Denmark* (ISSN No. 1600-2032). Copenhagen, Denmark: DANMAP.

16. World Health Organization. (2001). *Global Strategy for the Containment of Antimicrobial Resistance*. WHO Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Switzerland: World Health Organization.

17. World Health Organization. (2001). *Final recommendations*. WHO Consultation on the Monitoring of Antimicrobial Usage in Food Animals for the Protection of Human Health, Oslo, Norway, September 10-13, 2001.

18. Advisory Committee on Animals Uses of Antimicrobials and Impact on Resistance and Human Health. (2002, June). *Uses of antimicrobials in food animals in Canada: Impact on resistance and human health. Report to Health Canada.*

19. Conly, J., Paton, S., Forward, K., Irwin, R., Barry, C., & Phillips, A. (2000). Reduction in oral antimicrobial consumption in Canada. In *Abstracts — 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, Ontario, September 17-20, 2000.

20. IMS Health, Canadian Committee on Antibiotic Resistance. *Antibiotic prescribing trends in Canada*. Retrieved March 10, 2003, from http://www.ccar-ccra.org/powerpoint/CCAR_PrescribingTrends_May2002.ppt

21. Reid-Smith, R.J., Bair, C.A., Sifton, E., Irwin, R.J., & McEwen, S.A. (2001). *Monitoring antimicrobial use in Canadian food animal agriculture*. Presentation and abstract at the WHO Consultation on the Monitoring of Antimicrobial Usage in Food Animals for the Protection of Human Health, Oslo, Norway, September 10-13, 2001.

22. Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring (SVARM). (2002). *SVARM 2001* (ISSN No. 1650-6332). Uppsala, Sweden: National Veterinary Institute.

23. NORM/NORM-VET 2000. (2001). *Consumption of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway* (ISSN No. 1502-2307). Tromso/Olso, Norway: NORM/NORM-VET.

24. Mann, E., Michel, P., Irwin, R., Litt, M., McEwen, B.J., Odumeru, J., et al. (2002). *Animal health and food safety surveillance for human health benefit*. Paper presented at the 20th Anniversary Meeting of the Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine, Cambridge, England, April 3-5, 2002.

References for "From Science to Policy" (p. 25)

1. World Health Organization. (2001). *Global Strategy for the Containment of Antimicrobial Resistance*. Retrieved November 19, 2002, from http://www.who.int/emc/amr_interventions.htm

2. Wegener, H.C., Aarestrup, F.M., Jensen, L.B., Hammerum, A.M., Bager, F. (1999). Use of antimicrobial growth promoters in food animals and Enterococcus faecium resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe. *Emerging Infectious Diseases, 5,* 329-335.

3. Salisbury, J.G., Nicholls, T.J., Lammerding, A.M., Turnidge, J., & Nunn, M.J. (2002). A risk analysis framework for long term management of antibiotic resistance in food-producing animals. *International Journal of Antimicrobial Agents, 20,* 153-164.

4. Canadian Committee on Antibiotic Resistance. (2002). *Antimicrobial Resistance: A Deadly Burden No Country Can Afford to Ignore.* Précis of a report by David Birnbaum to the Canadian Committee on Antibiotic Resistance.

5. Health Canada. (2002). *Report of the Advisory Committee on Animal Uses of Antimicrobials and Impact on Resistance and Human Health.* Retrieved on November 19, 2002, from http://www.hc-sc.gc.ca/vetdrugs-medsvet/amr_final_response_to_ac_cp_e.html

6. Health Canada Risk Management Team. (2000). *Health Canada Decision-Making Framework for Identifying, Assessing and Managing Health Risks.* Retrieved November 19, 2002, from http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/hcrisk_e.pdf

Reference for "Who's Being What?" (p. 28)

1. Robert, Y. (2002, March). La résistance bactérienne la nouvelle guerre froide. *Le Medecin du Québec, 37(3),* 41-45.

References for "Using Canada's Health Data" (p. 31)

1. Sarwal, S., Wong, T., Sevigny, C., & Ng, L.-K. (2003). Increasing incidence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection in Canada. *Canadian Medical Association Journal, 168(7),* 872-873.

2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2001, October). *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2000 Supplement. Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Annual Report — 2000.* Atlanta, GA: Division of STD Prevention.

3. Health Canada, Population and Public Health Branch. (2000, August 14). Retrieved December 16, 2003, from http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/std-mts98/index.html

4. Health Canada, Laboratory Centre for Disease Control Expert Working Group on Canadian Guidelines for Sexually Transmitted Diseases. (1998). *Canadian STD Guidelines: 1998 Edition.* (Different recommendations are given for pregnant or nursing women.)

5. Tapsall, J. (2001). *Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae.* Sydney, Australia: World Health Organization.

6. Harnett, N., Brown, S., Riley, G., Terro, R., & Krishan, C. (1995). Decreased susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to floroquinolones — Ontario, 1992-1994. *Canadian Communicable Disease Report, 21(3),* 1-3.

7. Patrick, D., Shaw, C., & Rekart, M. (1995). *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to ciprofloxacin in British Columbia: an imported phenomenon. *Canadian Communicable Disease Report, 21(15),* 1-2.

8. Rignuette, L., Trudeau, T., Turcotte, P., Yeung, K., Remis, R., Perron, L., et al. (1996). Emergence of *Neisseria gonorrhoeae* strains with decreased susceptibility to ciprofloxacin — Quebec, 1994-1995. *Canadian Communicable Disease Report, 22(15),* 1-5.

9. Ohye, R., Lee, V., Whiticar, P., Effler, P., Doemn, H., Hoff, G., et al. (2000). Floroquinolone-resistance in *Neisseria gonorrhoeae,* Hawaii, 1999, and decreased susceptibility to azithromycin in *N. Gonorrhoeae,* Missouri, 1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report, 49(37),* 833-837.

10. Brazell, T., Peter, C., Ginsberg, M., Montes, J., Bolan, G., Waterman, S., et al. (1998). Floroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* — San Diego, California, 1997. *Morbidity and Mortality Weekly Report, 47(20),* 405-408.

11. Provincial laboratories use the agar dilution method to measure minimum inhibitory concentrations (MICs). These values are interpreted using criteria recommended by the National Committee for Clinical Laboratory Standards.

12. Sarwal, S., Wong, T., Sevigny, C., & Ng, L.-K. (2003). Increasing incidence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection in Canada. *Canadian Medical Association Journal, 168(7),* 872-873. (Data source: National Laboratory for Sexually Transmitted Diseases, National Laboratory for Microbiology, Health Canada.)

Santé Canada Health Canada

PLEINS FEUX SUR LE LIEN POLITIQUES–RECHERCHE NUMÉRO 6, JUIN 2003

Bulletin de recherche sur les politiques de santé

La résistance aux antimicrobiens : À garder sous le couvert!

Le recours à des médicaments antimicrobiens comme les antibiotiques pour traiter les maladies infectieuses constitue un point marquant dans l'histoire de la médecine. Mais en raison de l'usage généralisé de ces types de médicaments, plusieurs souches de grandes familles de bactéries pathogènes sont devenus résistantes à un ou plusieurs antibiotiques. De fait, la prolifération de ces microorganismes résistants pose un grave problème de santé à l'échelle mondiale, un problème dont les conséquences pourraient bien s'avérer irréversibles.

Se fondant sur des activités de contrôle et des études de laboratoire éprouvées, le présent numéro du *Bulletin de recherche sur les politiques de santé* cherche à :

- préciser de quelle façon les microorganismes développent une résistance grâce à un processus de sélection naturelle, et expliquer pourquoi et comment la résistance aux antimicrobiens (RAM) en est venue à constituer un problème si complexe;
- explorer en quoi l'usage mal approprié des antimicrobiens en médecine humaine et vétérinaire, ainsi qu'en zootechnie, a eu pour effet d'aggraver le problème;
- examiner les répercussions de la RAM sur la santé et le régime de soins de santé, au fur et à mesure que les choix de traitement deviennent plus restreints, compte tenu de la quantité réduite de médicaments sûrs et sécuritaires offerts à coût abordable;
- expliquer pourquoi il faut s'appuyer sur de solides preuves pour élaborer des stratégies de prévention et de contrôle capables de contrer la propagation des microorganismes résistants aux médicaments.

Somme toute, même si beaucoup de questions demeurent sans réponse, les preuves font ressortir l'importance d'adopter des mesures globales et coordonnées pour bloquer la capacité de résistance et l'éventuelle flambée d'infections résistantes aux médicaments à grande échelle.

Dans ce numéro

La résistance aux antimicrobiens (RAM)

Un enjeu politique de plus en plus probant : Entrevue 3

Pour faire éclater les mythes 5

La RAM : De quoi s'agit-il? 6

Un enjeu de santé aux dimensions planétaires 10

La résistance chez les animaux 16

Établir une base de données probantes 20

De la science aux politiques 25

Le recours aux données pour faciliter les prises de décisions 31

Faites une croix sur votre calendrier 36

Canada

Quelques termes usuels

Antibiotiques : Des médicaments d'origine naturelle ou synthétique qui servent à soigner les infections d'origine bactérienne.

Antimicrobiens : Des substances naturelles, semi-synthétiques ou synthétiques capables de détruire des microorganismes ou d'en ralentir la prolifération, y compris des agents comme les antibiotiques, les antiviraux, les antifongiques, les désinfectants et les antiseptiques.

Bactéries : Des organismes unicellulaires à chromosome unique capables de se multiplier par division cellulaire. Plusieurs sont bénéfiques; d'autres engendrent la maladie chez les humains, les animaux et les plantes.

Bactéries commensales : La flore microbienne normale qui existe sur les surfaces externe et interne des humains ou des animaux.

Bactéries pathogènes : Des espèces bactériennes capables de provoquer des maladies chez les animaux et les humains.

Entébactéries : Des bactéries associées à l'intestin des humains et des animaux, comme l'*Escherichia*, la *Salmonelle* et la *Shigella*.

Gènes de résistance : Des molécules d'ADN qui rehaussent la capacité de propagation des espèces bactériennes malgré la présence d'agents antimicrobiens.

Microorganismes ou microbes : Des organismes unicellulaires trop petits pour être visibles à l'œil nu, y compris les bactéries, les champignons, les virus, les protozoaires et les microalgues.

Pathogènes d'origine alimentaire : Des pathogènes bactériens qui peuvent se transmettre des animaux aux humains par la chaîne alimentaire.

Résidus de médicaments antimicrobiens : Tout composé présent dans le tissu comestible d'animaux traités avec des drogues antimicrobiennes, y compris le médicament original, ses métabolites et toute substance qui se forment à l'intérieur des aliments ou sur les aliments suivant l'usage de ce médicament antimicrobien.

Résistance acquise : Le développement d'une résistance quelconque aux antimicrobiens par suite de mutations ou de l'acquisition de matériel génétique provenant des bactéries ou de l'environnement.

Résistance aux antimicrobiens : Une situation où un agent antimicrobien quelconque ne s'avère plus efficace pour tuer le microorganisme visé ou pour ralentir sa propagation.

Résistance croisée : Un phénomène qui survient quand des microbes exposés à un médicament quelconque développent une résistance à d'autres antimicrobiens de la même famille.

Résistance intrinsèque : L'aptitude de certaines espèces bactériennes à se développer malgré la présence d'agents antimicrobiens, en raison de leurs caractéristiques inhérentes.

Usages prophylactiques : L'utilisation des antimicrobiens pour prévenir les maladies.

Virulence : L'aptitude des pathogènes microbiens d'envahir les cellules hôtes et de créer des infections.

Virus : Un très petit microorganisme surtout composé de matériel génétique enveloppé d'une protéine et qui se multiplie uniquement à l'intérieur des cellules d'un hôte vivant.

Zoonoses : Des maladies transmissibles des animaux vertébrés aux humains et vice versa.

Notre mission est d'aider
les Canadiens et les Canadiennes
à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

Profil du Bulletin de recherche sur les politiques de santé

Le *Bulletin de recherche sur les politiques de santé* de Santé Canada est publié trois fois l'an. Le bulletin s'inscrit dans un programme général de communication axé sur la recherche en politique ayant pour but d'enrichir la base de données probantes pertinente aux politiques de Santé Canada. Un comité directeur ministériel présidé par Cliff Halliwell, directeur général de la Direction de la recherche appliquée et de l'analyse (DRAA), Direction générale de l'information, de l'analyse et de la connectivité, oriente le tracé du bulletin. La Division de la gestion et de la diffusion de la recherche (DGDR), qui fait partie de la DRAA, coordonne la préparation et la production du bulletin. La DGDR tient à remercier les membres du comité directeur, ainsi que les membres de son personnel, en particulier Nancy Hamilton, directrice-rédactrice en chef, Jaylyn Wong, rédactrice adjointe, Tiffany Thornton, coordonnatrice, et Raymonde Sharpe, distribution. Un merci particulier à la rédactrice en chef invitée du présent numéro, Diane Kirkpatrick, directrice générale du Bureau des médicaments vétérinaires, Direction générale des produits de santé et des aliments.

Nous vous invitons à faire part de vos observations, de vos suggestions ou de tout changement d'adresse à : bulletininfo@hc-sc.gc.ca ou par téléphone à (613) 954-8549 ou télécopieur à (613) 954-0813. Vous pouvez accéder à la version électronique du bulletin en formats HTML et PDF à l'adresse suivante : http://www.hc-sc.gc.ca/arad-draa

Bulletin de recherche sur les politiques de santé

Les avis exprimés dans les articles, notamment en ce qui concerne l'interprétation des données, appartiennent aux auteurs et ne peuvent être considérés comme des positions officielles de Santé Canada.

La présente publication est offerte en d'autres formats sur demande.

La reproduction à des fins non commerciales est autorisée à condition que la source soit clairement indiquée.

Publié sous l'autorité du ministre de la Santé.

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada, 2003

ISSN 1496-466 X 1499-3503 (En ligne)

Révision, conception et mise en page : Allium Consulting Group Inc.

Postes Canada numéro de convention 4006 9608

En cas de non livraison, retourner à :
Santé Canada
2750, chemin Sheffield, baie 1
Ottawa (Ontario) K1B 3V9

La résistance aux antimicrobiens : Un enjeu politique de plus en plus probant

L'article suivant s'inspire d'une entrevue avec **Diane Kirkpatrick,** *directrice générale du Bureau des médicaments vétérinaires, Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada, effectuée par Nancy Hamilton, rédactrice en chef du* **Bulletin de recherche sur les politiques de santé.**

Que signifie la résistance aux antimicrobiens et pourquoi s'agit-il d'un enjeu politique important sur le plan de la santé?

Les antimicrobiens sont des substances telles que les antibiotiques et les désinfectants capables de détruire des microorganismes ou d'en ralentir la prolifération. Il arrive toutefois que certains microorganismes développent une résistance aux antimicrobiens. Dans ces cas, l'action antimicrobienne ne suffit plus à les détruire et on parle de résistance aux antimicrobiens (RAM). La RAM survient quand des microorganismes sont exposés à des agents antimicrobiens ou quand des gènes de résistance se propagent d'un organisme à l'autre (voir l'article en page 6). On entend souvent parler, dans la presse populaire, de la naissance de « super-microbes », en référence à l'aptitude de certains microorganismes pathogènes de survivre en présence d'antimicrobiens ou, en d'autres mots, de résister au traitement et de se propager davantage.

Les microorganismes indésirables peuvent se multiplier si vite qu'il est impossible de contrôler et d'amoindrir à la même vitesse leurs effets sur la santé des humains et de l'environnement. Par conséquent, la RAM constitue maintenant un grave problème de santé. Elle affaiblit notre ligne de défense contre les infections bactériennes et nous laisse un choix de plus en plus restreint d'antibiotiques efficaces, ce qui complique le traitement et se traduit par des taux de morbidité et de mortalité plus élevés. Outre ses effets sur les politiques de santé, la RAM pose un défi de taille au plan économique. Des estimations récentes révèlent, par exemple, que les infections résistantes aux médicaments entraînent une hausse de 14 à 26 millions de dollars du coût annuel des soins de santé au Canada liés aux frais hospitaliers directs.

Qu'indiquent les preuves actuelles quant aux risques de la RAM sur la santé humaine?

Même si les antimicrobiens servent à une large gamme d'applications, les données actuelles portent à croire que là où il importe davantage d'évaluer les risques pour la santé humaine, c'est dans le recours aux antimicrobiens en médecine humaine et vétérinaire, et en production du bétail. De plus en plus, les patients sont infectés par des organismes résistants aux médicaments comme le *Staphylococcus aureus*, qui résiste à la méthicilline, les *Entérocoques* qui résistent à la vancomycine et le *Streptococcus pneumoniae* qui resiste à la pénicilline. De fait, on constate l'existence de souches de bactéries résistantes dans la plupart des grandes maladies infectieuses du monde, y compris la malaria, la tuberculose, la pneumonie et la dysenterie. Dans le cas de la médecine vétérinaire et de la production du bétail, les preuves s'accumulent à l'effet que les bactéries résistantes aux médicaments se déplacent des animaux vers les humains, peut-être par l'entremise de la nourriture provenant des animaux, de l'eau ou de contacts directs ou indirects (p. ex., le sol).

Même si beaucoup de questions demeurent sans réponse, les preuves actuelles font ressortir l'urgence d'intervenir pour contrer la résistance croissante aux antimicrobiens

et ses effets néfastes sur la santé. Compte tenu des répercussions potentiellement graves et irréversibles de la RAM, si rien n'est fait pour rectifier la situation, les responsables ont choisi d'adopter des Principes et approches de précaution pour orienter les décisions axées sur la gestion des risques (voir l'article en page 25).

Quelles sortes de politiques stratégiques devons-nous adopter pour prévenir la RAM et contrôler sa propagation?

Au départ, il faut reconnaître que les décisions privées que prennent les individus quant à l'utilisation des antimicrobiens — tant sur le plan des soins de santé que dans un contexte agricole — affecteront la RAM dans une perspective grand public. Par conséquent, pour prévenir le développement de la RAM et contrôler sa propagation, il faut engager des mesures soutenues par des politiques publiques globales qui tiennent compte des avantages et des risques pour la santé des antimicrobiens, ainsi que de l'incidence des interventions sur la société.

En médecine humaine, nous devons nous pencher sur les problèmes liés à l'utilisation essentielle et non essentielle des médicaments antimicrobiens, et tenter d'établir comment, quand et pourquoi prescrire ce genre de médicaments. Dans les domaines de la médecine vétérinaire et de la reproduction animale, il faut voir, outre leur utilité thérapeutique, de quelle façon les antimicrobiens favorisent la croissance et préviennent les maladies. Nous devons également analyser comment l'usage des mêmes antimicrobiens pour soigner les animaux et les humains peut avoir un impact sur la santé humaine. Il faut nous doter de politiques stratégiques pour garantir un usage prudent et avisé des antimicrobiens. Pour ce faire, nous devons miser davantage sur la recherche, la surveillance, l'éducation et la prévention des infections, ainsi que sur les mesures de contrôle.

En quoi la recherche favorise-t-elle l'élaboration de politiques centrées sur la RAM?

La recherche joue un rôle crucial en vue de nous aider à comprendre les modes de développement et de propagation de la RAM. Les études scientifiques et les activités de contrôle s'avèrent essentielles pour déterminer les avantages et les risques de santé des antimicrobiens et pour en évaluer l'impact. Ces renseignements cruciaux serviront à établir des stratégies de gestion du risque pertinentes et à prendre des décisions éclairées en matière de politiques. C'est dans cette optique que les Comités interministériels conjoints chargés des aspects politiques et scientifiques de la RAM du gouvernement fédéral s'affairent à coordonner la recherche et les activités afférentes aux politiques sur la RAM. Ces comités ont préparé un document pour identifier les grands enjeux intitulé : « La résistance aux antimicrobiens : développer une compréhension » (voir la rubrique « Qui fait quoi? » en page 28). Ce document fait le point sur ce que nous savons et ce que nous ignorons toujours au sujet de la RAM et cerne les grands enjeux liés à l'évaluation des risques et à l'élaboration des politiques.

Où en est le processus d'élaboration des politiques sur la RAM au Canada et quel rôle Santé Canada est-il appelé à jouer en ce sens?

Nonobstant les nombreux débats qu'engendre la question de la RAM au Canada comme à l'étranger, diverses mesures ont été adoptées pour composer avec ce problème. Santé Canada a mis au point une série d'activités d'élaboration de politiques qui s'inscrivent dans le Cadre décisionnel global du ministère. On s'affaire à établir des systèmes de contrôle et de surveillance de la RAM qui produiront les données et les preuves nécessaires à des évaluations du risque détaillées (voir l'article en page 20). On a rédigé des lignes directrices sur l'évaluation de la sécurité microbiologique des antimicrobiens vétérinaires, tenant compte des effets possibles sur la RAM. En même temps que le Canada poursuit ses travaux en ce sens, il tire profit des liens établis avec des spécialistes, tant à l'échelle nationale qu'internationale.

Les Comités interministériels conjoints chargés des aspects politiques et scientifiques de la RAM sont à examiner une série de grandes priorités, y compris l'utilisation prudente et avisée des antimicrobiens, ainsi que les types de facteurs hôtes et de conditions environnementales qui favorisent le développement et la propagation de la résistance bactérienne. Ces efforts se fondent sur le contenu d'un rapport produit en juin 2002 par le Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine, ainsi que sur les travaux du Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA). À titre de sous-ministre de la santé à Santé Canada, Ian Green affirmait, dans son discours liminaire prononcé lors de la Conférence nationale 2002 du CCRA sur les politiques en matière de la RAM :

« Le défi qui se pose à nous tous consiste à définir une approche unifiée et efficace pour contrer le développement de la RAM et pour arriver à contrôler sa propagation. »

Le Saviez-vous?

Le saviez-vous? ***est une chronique régulière du*** **Bulletin de recherche sur les politiques de santé,** ***dans laquelle on décrit divers aspects des recherches et données sur la santé susceptibles d'engendrer des idées fausses.***

La RAM : Pour faire éclater les mythes

Kathy Dobbin, *Bureau des médicaments vétérinaires, Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada*

Tous les microbes sont nocifs.

En réalité

Il existe de bons et de mauvais microbes. De fait, la plupart des centaines de catégories de bactéries sont bonnes pour la santé. Lorsque vous prenez des antibiotiques ou utilisez des produits nettoyants anti-bactériens, vous tuez en même temps les bons et les mauvais microbes.

Les bons microbes vivent sur la peau, ainsi que dans la bouche et dans les intestins, où ils facilitent la digestion des aliments et protègent contre les maladies causées par d'autres bactéries et virus. Le système gastro-intestinal héberge plus de trois trillions de cellules bactériologiques. Ces dernières constituent la flore intestinale. Les bonnes bactéries de la peau ne s'enlèvent pas facilement par frottement.

Les mauvais microbes, qui existent sous forme de virus ou de bactéries, provoquent des maladies. Cela dit, les mauvais microbes survivent généralement moins de 24 heures et sont faciles à enlever en frottant simplement avec du savon ordinaire et de l'eau, contrairement aux bons microbes.

Les gens qui prennent rarement des antibiotiques n'ont pas à craindre une résistance aux antimicrobiens (RAM).

En réalité

On dit que des bactéries sont résistantes aux antibiotiques quand un antibiotique n'arrive pas à les éliminer. Ce sont donc les bactéries, et non les personnes, qui sont résistantes. Même des individus en excellente santé qui n'ont *jamais* pris d'antibiotiques peuvent être infectés par des bactéries résistantes aux antibiotiques.

Saviez-vous que . . . même si les antibiotiques tuent la plupart des bactéries, certaines arrivent à survivre? Ce sont ces bactéries survivantes qui développent une résistance. Les antibiotiques n'arrivent pas à tuer des microbes résistants. Pire encore, cette résistance se transmet d'une bactérie à l'autre.

Il faut utiliser des produits nettoyants antibactériens pour se débarrasser des microbes domestiques et animaliers.

En réalité

Ces produits nettoyants spécialisés ne sont pas nécessaires pour éliminer les microbes dans la maison et les microbes des animaux. De plus, ils peuvent tuer les bonnes bactéries, ce qui nous rend plus vulnérables aux microbes nocifs. Même dans les toilettes, les microbes peuvent être éliminés efficacement avec de l'eau et du savon ou encore, avec de l'eau de Javel ordinaire, qui ne contient aucun agent antibactérien. Ces produits nettoient tout aussi bien que les autres sans favoriser la RAM.

Nous n'avons pas à nous inquiéter de la RAM puisqu'il existe tant de différentes sortes d'antibiotiques.

En réalité

Il existe plusieurs catégories d'antibiotiques qui servent à soigner plusieurs types de maladies. Cela dit, un certain nombre de microbes résistent à une gamme élargie d'antibiotiques. Cela veut dire que le nombre d'antibiotiques utiles pour soigner votre type de maladie particulier peut être limité et, par conséquent, très coûteux!

Lisez attentivement le présent numéro du Bulletin de recherche sur les politiques de santé pour voir quels autres mythes nous faisons éclater!

La résistance aux antimicrobiens : De quoi s'agit-il?

Manisha Mehrotra, *Bureau des médicaments vétérinaires, Direction générale des produits de santé et des aliments;* **Judy Dougherty**, *Division des infections acquises en milieu de soins de santé, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique; et* **Cornelius Poppe**, *Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique (Guelph), Santé Canada.* *Les auteurs désirent souligner le commentaire fourni par le Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA).*

La résistance aux antimicrobiens (RAM) est un processus naturel grâce auquel les microorganismes arrivent à se développer et à devenir résistants aux substances antimicrobiennes. On s'entend pour dire que la découverte des antimicrobiens figure parmi les plus grandes découvertes de l'histoire de la médecine[1]. Néanmoins, leur utilisation généralisée a engendré des problèmes dans le traitement de plusieurs maladies infectieuses communes, puisque certaines sources de bactéries nocives ont développé une résistance à la grande majorité des agents antimicrobiens connus. Dans cet article, les auteurs introduisent la notion de « résistance aux antimicrobiens » et expliquent comment et pourquoi les bactéries deviennent si résistantes aux agents antimicrobiens.

Que sont les antimicrobiens et à quoi servent-ils?

Les antimicrobiens sont des substances capables de tuer les microorganismes ou d'en bloquer la croissance. Les microorganismes sont des organismes unicellulaires comme les bactéries, les champignons et les virus, qu'on retrouve virtuellement partout, soit dans le sol, dans l'air, dans l'eau et dans le corps humain. Parmi plus de 500 espèces de bactéries qui vivent dans notre corps, certaines peuvent engendrer des maladies (les pathogènes) mais la plupart sont bénéfiques (les commensales) et facilitent diverses fonctions, telle que la digestion des aliments, en plus de constituer des barrières naturelles contre les pathogènes pour prévenir les infections.

Même si les antimicrobiens peuvent être produits synthétiquement, ils existent aussi naturellement comme produits métaboliques de certaines variétés de bactéries et de champignons. Les bactéries et champignons présents dans le sol, par exemple, peuvent sécréter des produits métaboliques pour inhiber la croissance d'autres microbes dans le sol. Ce type d'action antimicrobienne vise à éliminer la compétition et à conférer un avantage écologique aux microorganismes qui sécrètent les substances antimicrobiennes. En raison de cette aptitude unique, les agents antimicrobiens (naturels et synthétiques) s'avèrent indispensables au contrôle des maladies infectieuses provoquées par une panoplie de microorganismes pathogènes.

Au fil des ans, les antimicrobiens se sont avérés utiles de maintes façons, surtout en médecine humaine et vétérinaire, pour soigner les maladies infectieuses, de même qu'en zootechnie pour favoriser la croissance et prévenir les maladies chez les animaux destinés à l'alimentation. Grâce aux médicaments antimicrobiens, la médecine humaine a pu faire des percées remarquables aux plans de la santé humaine et de l'espérance de vie.

Pourquoi les bactéries deviennent-elles résistantes?

Malheureusement, les microorganismes peuvent acquérir une résistance aux antimicrobiens. Quand cela se produit, l'agent antimicrobien n'arrive plus à éliminer ou ralentir la croissance des microorganismes résistants. Puisqu'il est plus facile d'étudier le développement de la résistance chez les bactéries, on définit souvent la résistance aux antimicrobiens (RAM) comme la capacité des bactéries de survivre suivant l'exposition à une concentration définie de substance antimicrobienne. Même si les bactéries résistantes ont la capacité de résister aux effets des agents antimicrobiens, leur taux de vulnérabilité varie, puisque chaque agent antimicrobien peut agir sur toute une série de

bactéries. On a identifié deux grandes catégories d'antimicrobiens, soit les « -cidals » qui tuent le microorganisme visé et les « -statiques » qui bloquent sa croissance.

La résistance : Un processus naturel

La résistance est un phénomène naturel qui survient lorsque les bactéries qui produisent des antimicrobiens tentent de se protéger contre ces mêmes antimicrobiens. On a démontré que la résistance bactérienne existait avant même qu'on commence à utiliser les antimicrobiens en médecine humaine et que cette résistance « intrinsèque » reflète l'adaptation évolutive des bactéries aux toxines naturelles présentes dans l'environnement. La résistance intrinsèque peut exister pour plusieurs raisons — la cible antimicrobienne normale n'est pas présente dans la cellule bactérienne, n'est pas vulnérable à l'antimicrobien ou ne peut être atteinte par l'antimicrobien. La résistance intrinsèque peut aussi résulter de la présence d'enzymes dégradantes naturelles.

Les familles de bactéries ont deux façons de bâtir artificiellement une résistance quand elles sont exposées à un antimicrobien. La première suppose un changement ou une mutation des gènes de la bactérie[2], alors que la seconde se manifeste quand les bactéries acquièrent les gènes de résistance présents dans d'autres bactéries[3,4], ce qu'on qualifie aussi de résistance « extrinsèque ». Les gènes de résistance peuvent se transférer directement entre les membres d'une même espèce ou à partir d'une espèce différente. Dans les deux cas, la capacité de résister à un antimicrobien donne un grand avantage aux bactéries; elles sont alors en mesure de se multiplier et d'élargir leur niche unique en colonisant les surfaces et en s'attachant aux récepteurs où vivaient auparavant les bactéries souvent inoffensives ou bénéfiques détruites par l'exposition à l'antimicrobien.

Pour qu'un groupe de bactéries devienne résistant, deux conditions doivent être respectées : le composé antimicrobien doit être en contact prolongé avec le groupe de bactéries; et le taux de concentration du composé doit être tel que la bactérie puisse survivre (ce qu'on qualifie souvent de concentration sous-inhibitrice). Les bactéries résistantes seront donc favorisées (choisies) et se multiplieront au détriment des bactéries non résistantes[5].

En quoi les humains favorisent-ils la RAM?

Même si la RAM relève d'un processus naturel, ce dernier a été exacerbé par l'abus, la surutilisation et la mauvaise utilisation des antimicrobiens. Au fur et à mesure que la résistance se bâtit en réaction aux pressions sélectives exercées par un composé antimicrobien, le recours à un antimicrobien, peu importe la raison, peut entraîner une résistance bactérienne. De nos jours, la plupart des bactéries néfastes résistent au moins à quelques antimicrobiens et, dans bien des cas, à une large gamme de médicaments.

Les antimicrobiens ont plusieurs utilités, y compris le traitement des maladies humaines, la zootechnie, l'aquaculture et l'agriculture. Leur présence de plus en plus fréquente dans les produits nettoyants domestiques pourrait bien contribuer à aggraver le problème de la RAM. Tel qu'indiqué au tableau 1, le recours aux antimicrobiens est devenu pratique courante dans plusieurs secteurs. Malheureusement, leur usage mal avisé est aussi fréquent.

Tel que décrit à l'article en page 10 (« La RAM : Un enjeu de santé humaine aux dimensions planétaires »), la surutilisation et la mauvaise utilisation d'antimicrobiens comme les antibiotiques par les médecins et autres professionnels de la santé, ainsi que par les patients, aggravent sans cesse la RAM en médecine humaine. L'usage d'un antimicrobien pour soigner une infection, peu importe la dose et la durée du traitement, exerce une « pression sélective » sur les groupes de microbes. Dans le meilleur des cas, la plupart des microbes qui infectent l'organisme sont détruits et le système immunitaire du corps s'occupe de ceux qui restent. Mais si quelques mutants résistants survivent à l'intérieur du groupe parce que le traitement n'était pas suffisant ou parce que le patient est immunodéprimé, les mutants peuvent se multiplier et causer

Mythe

connaissance précise qu'il
prendre mes antibiotiques
fois par jour. Mais si je
consomme qu'une ou deux
pilules par jour, cela devrait
...

En réalité

L'intervalle entre les doses a été établi pour garantir une concentration constante et adéquate dans le sang, ce qui permet de lutter efficacement contre l'infection bactériologique. Si vous ne respectez pas la posologie, le traitement pourrait échouer et donner lieu à la RAM. Il importe de consommer vos antibiotiques de la bonne façon, non seulement pour vous et votre famille, mais aussi pour vos animaux domestiques.

Tableau 1 : Facteurs contributifs à la RBM

En médecine humaine

- Surutilisation et mauvaise utilisation des antibiotiques, par exemple :
  - prescrire des antibiotiques à large spectre avant d'obtenir le rapport de laboratoire précisant le taux de vulnérabilité de la bactérie
  - prescrire des antibiotiques en cas d'infections virales
  - cesser le traitement aux antibiotiques lorsque les symptômes disparaissent mais avant la fin de la posologie
  - les politiques des organismes et garderies exigeant que la personne qui revient au travail après un congé de maladie produise une ordonnance du médecin
- Risque accru de transmission, par exemple :
  - la propagation de pathogènes résistants aux médicaments en terrain fertile comme les hôpitaux, par l'intermédiaire des clochettes des patients, des téléphones, etc.
  - le relâchement du contrôle des infections (lié à une charge de travail accrue et aux ressources limitées), le cas le plus courant ayant trait au manque de conformité des travailleurs de la santé aux recommandations d'hygiène des mains[6,7]
- Un risque accru de développer des infections et, par conséquent, une résistance, par exemple :
  - un nombre croissant de patients immunodéprimés
  - une utilisation accrue d'appareils et de procédures invasives (p. ex., les cathéters veineux centraux, la dialyse)
- L'émergence de nouvelles souches d'anciennes maladies infectieuses résistantes aux médicaments (p. ex., la tuberculose et la malaria)
- L'intensification du commerce et des voyages, ce qui favorise la transmission des microbes résistants à l'échelle planétaire

Dans les pratiques agricoles et vétérinaires

- L'utilisation des antibiotiques en zootechnie intensive :
  - le traitement prophylactique de masse pour enrayer les maladies infectieuses
  - le recours à de faibles doses dans la nourriture pour favoriser la croissance
- L'utilisation d'anabolisants de même souche que les antibiotiques utilisés en médecine humaine
- La transmission directe de pathogènes résistants aux médicaments provenant :
  - d'aliments contaminés (p. ex., le lait ou les produits laitiers crus ou insuffisamment chauffés, la viande mal cuite)
  - de l'eau contaminée
  - des animaux aux exploitants et aux travailleurs de la ferme
- La propagation possible d'antimicrobiens non métabolisés à partir des effluents des animaux dans l'environnement
- Le recours aux antimicrobiens en agriculture végétale (p. ex., la vaporisation des arbres fruitiers)

Dans les produits de consommation

- L'utilisation de nettoyants « antibactériens » et autres produits renfermant des composés semblables ou qui affaiblissent la résistance à un large spectre de médicaments antimicrobiens[8]

encore plus de tort. Les bactéries résistantes pourront aussi se propager plus facilement d'une personne à l'autre en terrain fertile, comme dans les hôpitaux et autres établissements de santé.

L'usage généralisé des antimicrobiens dans des secteurs autres que la médecine humaine soulève également de graves inquiétudes. Tel qu'indiqué dans l'article en page 16 (« L'utilisation des antimicrobiens et la résistance chez les animaux »), la moitié environ de tous les antimicrobiens produits servent à contrôler la maladie et à stimuler la croissance des animaux servant à l'alimentation humaine. Ces pratiques, qui favorisent la sélection de pathogènes résistants aux antimicrobiens chez les animaux, accentuent du même coup le danger de transmission aux humains.

Un problème aux multiples facettes

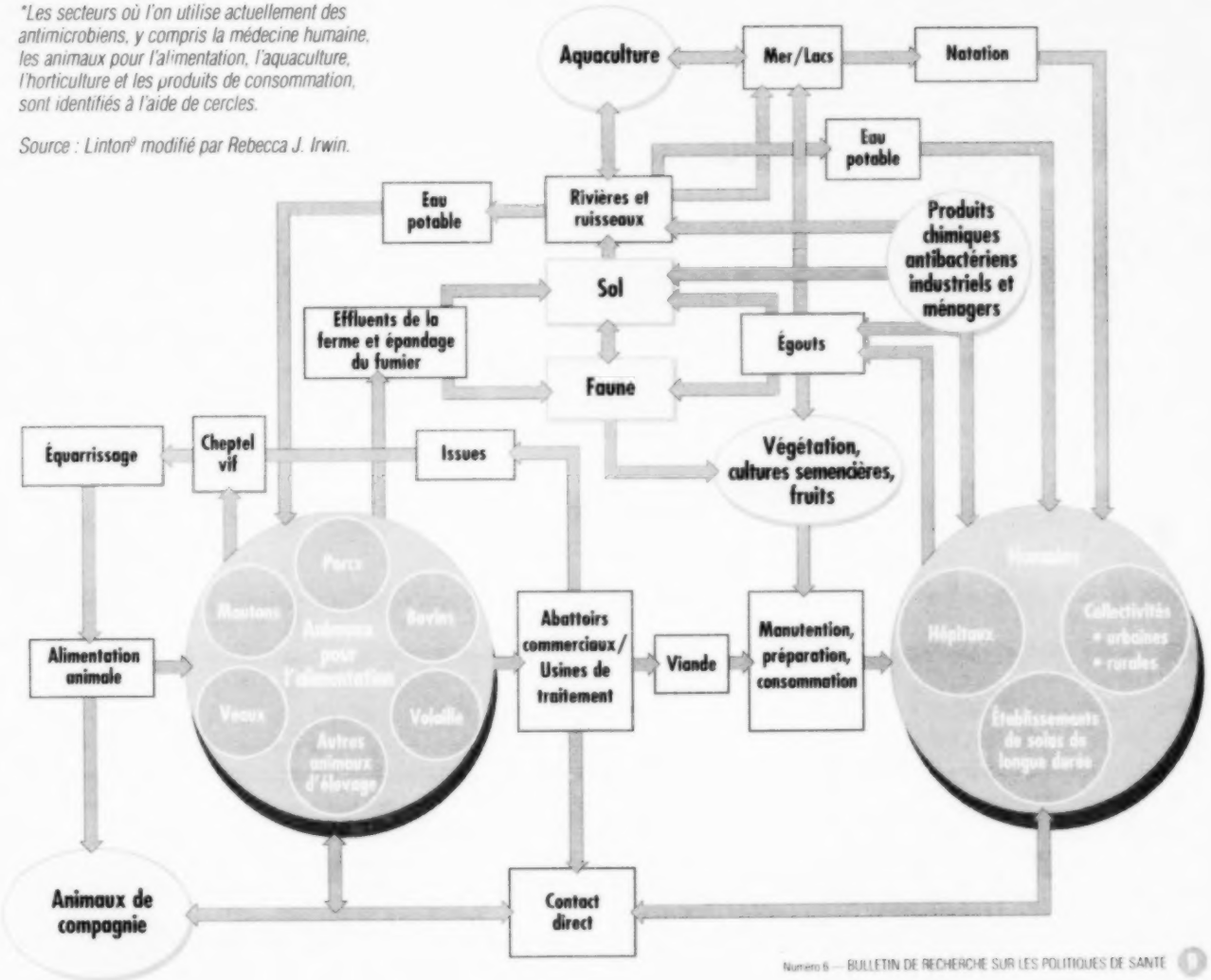
La RAM constitue un problème plurifactoriel complexe, tant sous l'angle de ses origines que de ses répercussions. Puisque les bactéries sont en mesure de se déplacer facilement dans l'environnement, le développement et la propagation de la résistance franchissent aisément les frontières géographiques et autres. Comme l'indique la figure 1, les organismes résistants peuvent emprunter plusieurs voies pour s'introduire ou se mobiliser au sein de divers groupes d'humains, d'animaux, de poissons et de végétaux[9]. Les articles qui suivent abordent toutes les complexités de la RAM.

@ *Nota : Voir la version électronique de ce numéro pour consulter l'ensemble des références à : http://www.hc-sc.gc.ca/arad-drau*

Figure 1 : Épidémiologie de la résistance aux antimicrobiens*

**Les secteurs où l'on utilise actuellement des antimicrobiens, y compris la médecine humaine, les animaux pour l'alimentation, l'aquaculture, l'horticulture et les produits de consommation, sont identifiés à l'aide de cercles.*

Source : Linton[9] modifié par Rebecca J. Irwin.



La RAM : Un enjeu de santé humaine aux dimensions planétaires

Judy Dougherty, *Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique;*
Cornelius Poppe, *Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique (Guelph);*
et **Manisha Mehrotra**, *Bureau des médicaments vétérinaires, Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada*

La résistance aux antimicrobiens (RAM) en est venue à constituer un important problème de santé humaine qui transcende les frontières juridictionnelles et prend une envergure mondiale. Cet article examine l'ampleur du problème, les effets de la RAM sur la santé humaine et le fardeau qui en résulte sur le régime de soins de santé.

Introduction

L'impact de la RAM sur la santé humaine est énorme. Des documents produits aux quatre coins du monde[1-3] confirment le risque de décès accru, les maladies plus longues et complexes, les séjours prolongés à l'hôpital et le coût croissant des activités de surveillance et de contrôle des infections dans le contexte de la RAM. Lorsqu'un traitement s'avère lent ou inefficace, le patient est plus longtemps contagieux, ce qui donne à la souche résistante plus de chances de se propager.

Un problème en pleine expansion

Dans le passé, la médecine et la science arrivaient à prendre le dessus sur le phénomène naturel de résistance en découvrant constamment de nouveaux antimicrobiens puissants. Mais de nos jours, lorsqu'une souche résistante fait son apparition, il n'existe pas toujours un nouveau « remède miracle » pour contrer ses effets. En outre, l'arrivée de microbes qui ont « accumulé » des gènes de résistance et ne réagissent à aucun médicament s'avère encore plus inquiétante. Ces « super-microbes » pourraient éventuellement provoquer des infections impossibles à traiter, d'où la sombre menace d'une ère post-antibiotique.

Dans le cas d'un nombre croissant de microorganismes résistants, il n'existe aucune thérapie efficace ou seulement un ou deux antibiotiques difficiles à administrer, coûteux et susceptibles de provoquer des effets secondaires toxiques. L'historique de traitement des infections au *Staphylococcus aureus* (voir l'encadré), une partie naturelle de la flore bactérienne de la peau, illustre à quel rythme les choix de traitement peuvent diminuer[4].

L'incidence de *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) par rapport au nombre d'isolats de *S. aureus* a augmenté de 1 pour cent en 1995 à 8 pour cent en

Des choix qui s'amenuisent au fil des ans

Il y a une soixantaine d'années déjà qu'on a découvert des souches de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) résistantes à la pénicilline, soit peu après que l'usage de la pénicilline se soit généralisé. Depuis, la résistance progresse au même rythme que la science médicale.

- 1960 : Découverte de la pénicilline semi-synthétique, comme la méthicilline, rapidement suivie d'un rapport sur le SARM en 1961.
- D'abord décelé dans des hôpitaux de soins actifs, on observe ensuite la présence du SARM dans des établissements de soins de longue durée et, plus récemment, dans diverses collectivités partout dans le monde[5].
- 1996 : La première souche de *S. aureus* moins vulnérable à la vancomycine (le traitement de choix pour les infections graves au SARM) est observée au Japon; des rapports subséquents sont produits aux États-Unis et en Europe[6]. Depuis le début de 2003, aucune incidence de *S. aureus* avec un niveau de résistance intermédiaire ou complet n'a été identifiée au Canada.
- Milieu de 2002 : Les États-Unis publient des rapports sur les infections cliniques causées par le *S. aureus* et entièrement résistantes à la vancomycine[7].
- 2001 : Introduction du linezolid, le premier d'une nouvelle catégorie d'antimicrobiens entièrement synthétiques[8], en moins d'un an, des cas de résistance surgissent.

2000[9]. Les données du nouveau Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales (PCSIN) révèlent que ce taux a légèrement diminué en 2001 et dans la première partie de 2002 (voir la figure 1).

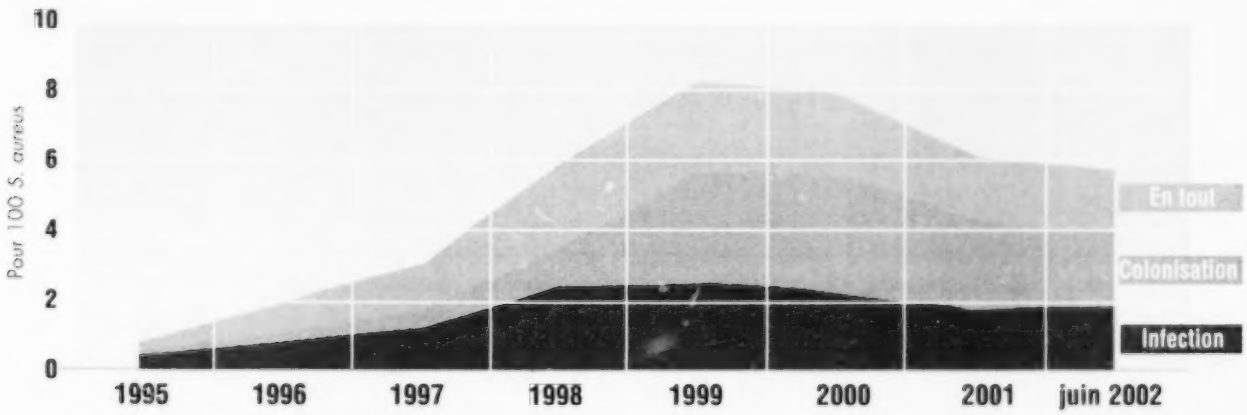
Les taux canadiens de SARM et d'*Entérocoques* résistants à la vancomycine (ERV) sont plus faibles que ceux de plusieurs autres pays, un phénomène qui pourrait tenir aux différences dans la consommation des antimicrobiens. Une fois atteint le seuil critique de consommation d'antibiotiques, la résistance augmente plus rapidement qu'elle ne baisse[10]. Ce modèle souligne l'importance de surveiller avec grande diligence l'utilisation d'antimicrobiens et la résistance aux antimicrobiens, et d'intervenir rapidement lorsqu'un cas de résistance est identifié.

Au Canada, on a observé un important déclin du nombre d'ordonnances pour des antimicrobiens chez les humains entre 1995 et 2000[11,12]. On peut croire que les Canadiens n'ont pas encore atteint le seuil critique nécessaire pour produire une hausse radicale de résistance. La légère baisse de résistance au *S. aureus* est peut-être due à la réduction du nombre d'ordonnances d'antimicrobiens, mais cela ne veut pas dire que les efforts engagés pour promouvoir un usage avisé des antimicrobiens devraient ralentir — l'absence de preuve n'est pas nécessairement une preuve d'absence.

Impact sur la santé humaine

Outre le SARM et les ERV, plusieurs pathogènes ont aussi développé une résistance à une gamme d'antimicrobiens et sont en mesure de provoquer de graves maladies chez les humains (voir le tableau 1). Chaque année, aux États-Unis, le *Streptococcus pneumoniae* entraîne 500 000 cas de pneumonie, 55 000 cas de

Figure 1 : Taux de SARM pour 100 *S. aureus*, 1995 – juin 2002[1]



*Source : Sommaire des cas de SARM du PCSIN pour 2002, utilisation autorisée. *Nota : Les dénominateurs de S. aureus peuvent inclure les reprises.*

Tableau 1 :

Organisme résistant	Prévalence	Incidence	Tendance	Source des données
Staphyloccoque aureus résistant à la méthicilline	S/O	3,9 pour 1 000 patients admis	Diminution éventuelle	1
Entérocoques résistants à la vancomyne	S/O	0,52 pour 1 000 patients admis	Augmentation	1
Klebsiella pneumoniae/beta lactamases à spectre étendu (BLSE) résistants	S/O	0,8 % isolats *K. pneumo.*	Inconnu	2
Escherichia coli/BLSE résistants	S/O	0,28 % isolats *E. coli*	Inconnu	2
Types de *Salmonelle*	†40,4 % résistance dans les souches analysées	S/O	Inconnu	3
Types de *Shigella*	‡96,6 % résistance dans les souches analysées	S/O	Inconnu	3
Gonocoques résistants au fluoroquinolone	2,4 %	S/O	Augmentation	4
Streptcoccus pneumoniae résistant à la pénicilline (SPRP)	15,0 %	S/O	Augmentation	5
Tuberculose résistante aux médicaments	10,1 %	S/O	Diminution	6
Tuberculose résistante à plusieurs médicaments (résistance à l'isoniazide et à la rifampine au moins)	1,0 %	S/O	Stable	6

Source des données :

1. Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales, données pour 2001-2002. Les données proviennent de patients hospitalisés.
2. Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales, données pour 1999-2000.
3. Laboratoire national pour les pathogènes entériques, Winnipeg, données pour 1999-2002. Nombre total d'isolats déclarés : † 26 487 ‡ 4 455.
4. Laboratoire national de microbiologie, Winnipeg, données pour 1991-2001.
5. Réseau canadien de surveillance des bactéries, données pour 1988-1998.
6. La résistance aux antituberculeux au Canada, 2001.

En réalité

La façon la plus efficace de se laver les mains et d'éviter le rhume ou la grippe, c'est d'utiliser de l'eau et du savon ordinaire. Ce sont les virus qui provoquent le rhume et la grippe. Or, les produits antibactériens n'ont aucun effet sur les virus! Il est inutile de prendre un savon antibactérien, d'autant plus que cette habitude peut engendrer une résistance aux antimicrobiens.

En réalité

La cuisson, ce n'est pas la même chose que la stérilisation. La plupart des méthodes de cuisson ont pour effet de réduire le nombre de bactéries et détruisent souvent les pathogènes d'origine alimentaire. Malgré tout, les bactéries qui restent peuvent renfermer les gènes de la RAM.

bactériémie et 6 000 cas de méningite[14]. Au Canada, le taux de prévalence des souches de *S. pneumoniae* moins vulnérables à la pénicilline est passé de 2 pour cent à la fin des années 1980[15] à plus de 12 pour cent une décennie plus tard[16]. Fait à souligner, le taux canadien demeure nettement inférieur à ceux de nombreux autres pays[9].

Même si on ne possède pas de chiffres exacts sur le fardeau financier qu'impose la résistance aux antimicrobiens, on estime qu'elle a pour effet de doubler, au minimum, les coûts de traitement des infections vulnérables. En outre, elle représente entre 40 et 52 millions de dollars par année en frais de santé directs et indirects à l'échelle canadienne[17]. Voici un aperçu de certains coûts de santé qui résultent de la résistance aux antimicrobiens[18] :

- séjour prolongé à l'hôpital
- examens additionnels (p. ex., laboratoire et radiologie)
- médication supplémentaire (puisque les personnes affectées sont moins susceptibles de réagir à la première série d'antibiotiques utilisés pour enrayer l'infection)
- procédés d'isolement

Lorsque les bactéries deviennent résistantes aux médicaments les plus courants ou de « première ligne », il faut changer de traitement et opter pour des médicaments de deuxième ou troisième ligne. Ces derniers sont souvent plus coûteux, plus difficiles à trouver et plus susceptibles de produire des effets toxiques. C'est ainsi, par exemple, que les médicaments requis pour soigner des formes de tuberculose résistantes à plusieurs types de drogues sont plus de 100 fois plus chers que les médicaments de première ligne servant à soigner les personnes atteintes de formes non résistantes de la maladie.

Des choix de traitement plus restreints jumelés à des soins plus coûteux posent de sérieux problèmes. Par ailleurs, l'apparition d'une infection résistante aux antimicrobiens a aussi des effets moins tangibles mais tout aussi déconcertants sur la qualité de vie des gens. Puisque la vie familiale, professionnelle et sociale est gravement ébranlée, bien des patients souffrent également de dépression, d'anxiété et d'isolement social en raison des traitements prolongés et incertains qui leur sont administrés[17-20].

Populations à risque

La vulnérabilité d'une personne à une infection causée par un pathogène résistant aux antimicrobiens ou sensible aux antimicrobiens, de même que la gravité de l'infection, dépendent des caractéristiques du pathogène (la dose et la virulence) et de l'hôte (l'état du système immunitaire)[21]. Les groupes suivants figurent parmi les populations les plus vulnérables :

Populations à risque en raison d'une vulnérabilité accrue

- les personnes très jeunes ou très vieilles[22]
- les personnes ayant déjà subi des thérapies antimicrobiennes
- les personnes ayant déjà fait l'objet de procédures ou de thérapies invasives
- les patients qui reçoivent des soins en phase aiguë (qui sont souvent exposés à des pressions antibiotiques et dont la flore normale et les mécanismes de défense sont affectés)
- les personnes dont l'infection ou la maladie affecte la réponse immunitaire[23]
- les patients qu'on soigne à l'aide de médicaments immunosuppressifs

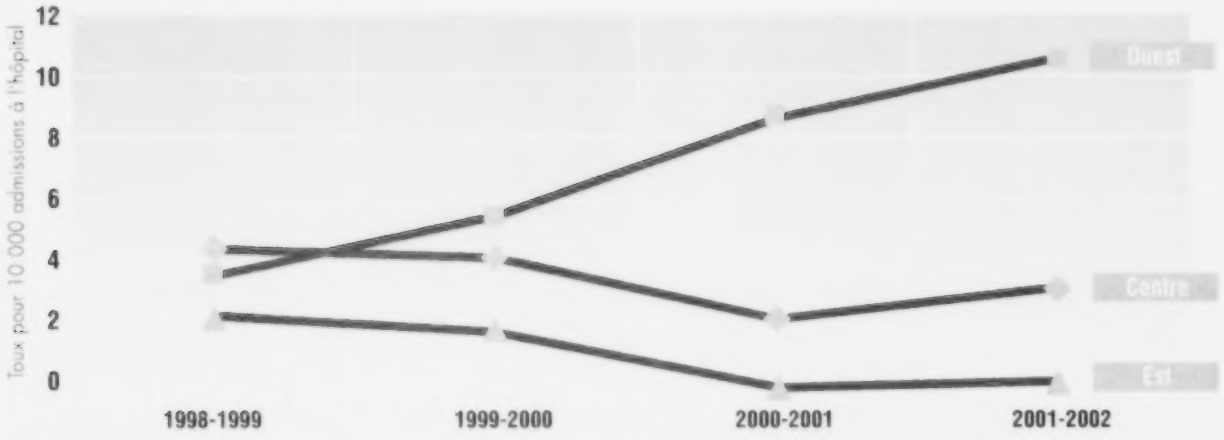
Populations à risque en raison d'une exposition accrue

- les patients récemment hospitalisés
- les personnes qui reçoivent des soins de la part de soignants communs dans un établissement qui a déjà eu des problèmes d'infection en raison d'organismes résistants
- les personnes qui consomment des aliments contaminés de pathogènes résistants aux médicaments
- les personnes qui ont des contacts directs avec des animaux infectés ou qui libèrent des pathogènes entériques résistants[1]

Disparités géographiques

Les grandes disparités géographiques observées dans les taux d'infection par des pathogènes résistants aux médicaments confirment l'importance des systèmes de

Figure 2 : Taux d'incidence des ERV selon la région, pour 10 000 patients admis, 1998–2002



Ouest — *Manitoba, Saskatchewan, Alberta, Colombie-Britannique* **Centre** — *Québec, Ontario* ***Est** — *Terre-Neuve-et-Labrador, Nouvelle-Écosse, Nouveau-Brunswick*

**Nota : Les données sur l'Île-du-Prince-Édouard ne sont pas incluses.* *Source : Sommaire du PCSIN pour 2002, utilisation autorisée.*

surveillance globaux. Dans une large mesure, les disparités régionales et nationales reflètent les modalités d'usage des antimicrobiens dans l'agriculture et dans les pratiques vétérinaires. Par exemple, il y a juste quelques années, certains pays d'Europe utilisaient l'antibiotique avoparcine pour accélérer la croissance de la volaille et des porcs. Ces mêmes pays ont connu de hauts taux de ERV au sein de leurs populations humaines[24]. En médecine humaine, on observe généralement des taux élevés de ERV dans les pays qui prescrivent beaucoup de vancomycine[25]. Du même coup, on note des taux plus faibles de ERV dans des pays comme le Canada, où l'usage de la vancomycine est plus sélectif. Cela dit, on remarque des variances régionales par rapport aux ERV à l'intérieur même du Canada (voir la figure 2).

On constate aussi l'existence de disparités régionales et nationales liées à la consommation d'aliments contaminés par des pathogènes résistants aux médicaments. L'origine ethnique et les habitudes alimentaires peuvent affecter le taux d'infections résistantes aux médicaments au sein d'une population[26]. Une étude menée en Ontario indique, par exemple, qu'un pourcentage élevé d'exploitants de fermes laitières et leurs familles boivent du lait non pasteurisé et sont plus exposés que le reste de la population aux pathogènes résistants aux médicaments dans le lait[27].

Stratégies de prévention et de contrôle

Même si le phénomène de la RAM tient à plusieurs facteurs, le mieux connu demeure l'usage mal avisé des antimicrobiens, y compris la surconsommation et la prescription excessive de médicaments, ainsi que la sous-utilisation liée au manque d'accès, aux dosages inadéquats, à la faible adhérence et aux médicaments de qualité inférieure. Mais peu importe la raison, le résultat est le même — on n'arrive pas à traiter efficacement une infection causée par un microorganisme résistant, ce qui engendre souvent une maladie plus grave, voire la mort dans certains cas.

Les mesures de prévention et de contrôle doivent inclure l'usage prudent et éclairé des antimicrobiens pour traiter les maladies infectieuses, chez les humains[17,28] comme chez les animaux[29]. On peut aussi prendre d'autres mesures pour

En réalité

C'est une perte de temps et d'argent de laver les jouets des enfants avec un savon antibactérien quand il suffit de les nettoyer avec de l'eau chaude savonneuse. Puisque le savon ne contient pas d'antibactériens, il ne favorise pas la RAM tout en enlevant la graisse et la saleté qui attirent les microbes néfastes.

prévenir les infections par des pathogènes résistants et prévenir leur propagation dans les hôpitaux, y compris des précautions routinières et additionnelles pour contrôler les infections comme se laver soigneusement les mains, ce qui constitue la mesure préventive la plus efficace[30]. Même s'il n'est pas pratique d'examiner tous les patients pour déceler l'existence d'organismes résistants, Santé Canada recommande la surveillance ciblée d'organismes spécifiques dans les régions à risque élevé ou en cas d'épidémie[31].

On peut prévenir les infections d'origine alimentaire et hydrique par des pathogènes résistants aux médicaments en s'assurant qu'on possède des réserves suffisantes d'eau potable et en favorisant la consommation de lait, de fromage, de volaille et de viandes non contaminés à la source ou préparés à partir de produits adéquatement pasteurisés.

Portée nationale et internationale de la RAM

On a identifié des souches résistantes dans toutes les grandes maladies infectieuses, y compris la malaria, la tuberculose, la pneumonie et la dysenterie. La RAM, qui constitue un problème de santé publique de plus en plus sérieux, témoigne de l'incapacité de plusieurs agents antimicrobiens d'enrayer efficacement les maladies infectieuses. À l'échelle internationale, les hôpitaux vivent une crise sans précédent liée à l'émergence et à la propagation rapide de microbes résistants.

Les habitants de certains pays en développement peuvent se procurer des antimicrobiens en doses uniques et sans ordonnance. En raison de difficultés économiques, les patients cessent souvent de prendre leurs antimicrobiens avant d'avoir complètement éliminé les bactéries de leur système. Au Canada, les antimicrobiens sont disponibles mais bien des gens cessent de prendre leurs médicaments dès qu'ils se sentent mieux, avant la fin de la posologie.

Dans plusieurs pays en développement ou dans des pays sans régime de santé public universel, le coût élevé des médicaments de deuxième et troisième ligne nécessaires quand les bactéries deviennent résistantes aux médicaments de première ligne peut être exorbitant. Par conséquent, dans des régions où la résistance aux médicaments de première ligne est généralisée, on ne soigne simplement plus certaines maladies. Même si le nombre total d'ordonnances pour des médicaments antimicrobiens a baissé au Canada au cours des cinq dernières années, la quantité de prescriptions pour des médicaments de deuxième et de troisième ligne a augmenté[12].

On ne connaît pas vraiment la portée du problème de résistance en rapport avec certains pathogènes et dans diverses régions géographiques. Il est donc essentiel d'examiner l'usage actuel des antimicrobiens dans tous les secteurs — en médecine humaine et vétérinaire, en zootechnie et en aquaculture, de même que dans l'industrie de protection végétale. Tel que discuté dans l'article en page 16 (« L'utilisation des antimicrobiens et la résistance chez les animaux »), les besoins alimentaires mondiaux de plus en plus grands ont mené à un usage généralisé des antimicrobiens pour stimuler la croissance des animaux qui servent à l'alimentation, Ces pratiques ont favorisé la multiplication des pathogènes résistants comme la *Salmonelle* et le *Campylobacter*, qui peuvent se propager des animaux vers les humains.

En réalité

La plupart du temps, les maux de gorge qui accompagnent le rhume ou la grippe sont causés par des virus. Tout ce que le médecin peut faire pour établir si le mal de gorge est causé par un virus ou par des bactéries *Streptocoques* (angine streptococcique), c'est de prendre une culture de la gorge. De plus, la plupart des toux sont dues à des virus, quoiqu'elles révèlent parfois une pneumonie. Si votre médecin soupçonne un cas de pneumonie, il exigera des rayons X et vous prescrira probablement des antibiotiques.

Saviez-vous que . . .

les rhumes, les grippes, le croup, la laryngite et la plupart des bronchites (y compris les bronchites virales) résultent de virus et ne peuvent être traités à l'aide d'antibiotiques! Dans le cas des bronchites virales, 45 pour cent des patients toussent encore après deux semaines et 25 pour cent toussent toujours trois semaines plus tard. Armez-vous de patience car votre corps peut prendre un certain temps à se remettre d'un virus.

Un plan d'action mondial

Puisque la RAM constitue un problème grave dont les répercussions pourraient bien s'avérer désastreuses, il importe de passer rapidement à l'action. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a pris les devants dans ce dossier en sensibilisant la communauté internationale à la gravité de la situation. Au mois de septembre 2001, l'OMS adoptait une première stratégie mondiale sur la RAM et recommandait diverses interventions pour ralentir l'émergence et réduire la propagation de la résistance dans divers contextes (voir l'article « De la science aux politiques » en page 25).

@ Nota : Voir la version électronique de ce numéro pour consulter l'ensemble des références à : http://www.hc-sc.gc.ca/arad-draa

L'utilisation des antimicrobiens et la résistance animaux

Scott McEwen, *professeur, Université de Guelph et président du Comité consultatif sur l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine de Santé Canada*

Les humains ne vivent pas en vase clos; nous partageons notre environnement avec les plantes, les animaux et tout un univers de microorganismes. Tel qu'expliqué à l'article en page 8, les bactéries constituent un important aspect de cet environnement — ils habitent notre corps et se déplacent plutôt librement à l'échelle de l'écosystème par le biais des aliments, de l'eau, de l'air et du sol.

Cet article examine les liens qui existent entre les antimicrobiens et une dimension clé de l'environnement humain, les animaux. Depuis nombre d'années, on a recours aux antimicrobiens pour stimuler la croissance et pour prévenir et soigner la maladie chez les animaux destinés à l'alimentation, les animaux de compagnie et les poissons d'élevage. Cependant, les preuves s'accumulent à l'effet que la résistance bactérienne chez les animaux pourrait bien avoir des effets néfastes sur la santé humaine.

L'utilisation des antimicrobiens chez les animaux

Les effets sur la santé humaine de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux soulèvent la controverse et demeurent mal compris[1]. En raison du volume élevé d'antimicrobiens en agriculture animale — jusqu'à 50 pour cent de la production totale d'antimicrobiens selon le poids[2] — l'attention que suscite leur usage non humain tourne autour de cette question.

On utilise les antimicrobiens chez les animaux servant à l'alimentation à des fins thérapeutiques, soit pour combattre la maladie, pour circonscrire ou prévenir l'infection (prophylaxie), pour stimuler la croissance et pour accroître la production. Quoiqu'il est possible d'offrir un traitement thérapeutique à des animaux particuliers, il est souvent plus facile et économique de soigner tout un groupe d'animaux en ajoutant des médicaments à leur eau et à leur nourriture. Les traitements prophylactiques servent généralement pendant les périodes à risque élevé de maladie comme après le sevrage ou le transport, par exemple. Mais la plus grande controverse demeure celle que soulève l'utilisation d'antimicrobiens pour stimuler la croissance ou la performance. Cela dit, la distinction entre ces divers types d'usages est souvent floue, ce qui complique les efforts visant à assurer une utilisation prudente et avisée des antimicrobiens.

Même si plusieurs antimicrobiens exigent une ordonnance du vétérinaire, la plupart des provinces (sauf le Québec) autorisent la vente libre de certaines catégories d'antimicrobiens dans les magasins de détail ou ajoutés aux aliments du bétail. Même si certains médicaments pour animaux n'ont pas de contrepartie directe chez les humains, la plupart des classes de médicaments administrés aux animaux servent également aux humains. Certains sont ajoutés aux aliments pour stimuler la croissance ou à des fins prophylactiques.

Le développement et la propagation de la résistance

Comme c'est le cas chez les humains, les bactéries des animaux peuvent bâtir une résistance aux antimicrobiens par suite de mutations génétiques ou de transferts de gènes de résistance d'un organisme à l'autre. Toutes les utilisations d'antimicrobiens comportent une dimension de pression sélective favorisant les organismes résistants à cette drogue. De plus, parce que les gènes qui encodent la résistance à plusieurs drogues sont souvent reliés, le recours à un médicament antimicrobien peut aussi entrainer une résistance à un médicament complètement différent

(la cosélection). Même si le phénomène de résistance peut survenir dans le cas de divers types de médicaments, on s'inquiète particulièrement de l'effet des traitements à faible dose et à long terme des promoteurs de croissance antimicrobienne et de la vente libre des antimicrobiens dans les aliments du bétail, à des fins prophylactiques.

Les bactéries résistantes peuvent se propager rapidement entre les animaux, les troupeaux et les pays, même sans la pression sélective des antimicrobiens. Si le mode d'usage des antimicrobiens joue un grand rôle, les pratiques de gestion des animaux, l'adaptation bactériologique, les voyages et le commerce international contribuent aussi à propager la résistance, tout comme la pratique de garder en milieu étroitement confiné les animaux vulnérables. Au fur et à mesure que la production des animaux servant à l'alimentation s'intensifie au Canada, surtout à l'échelle des parcs d'engraissement de poulets, de porcs et de bœufs, un grand nombre d'animaux vulnérables sont gardés dans des aires à forte densité, ce qui favorise la propagation des bactéries résistantes. La résistance peut ensuite se transférer aux humains par le biais de la nourriture, de l'eau ou du contact direct avec les animaux. Tel qu'illustré à la figure en page 9, des vecteurs comme les rongeurs, les insectes et les oiseaux peuvent aussi répandre les déterminants de résistance à travers l'écosystème.

Incidences sur la santé animale et sur la santé humaine

Malgré plusieurs incertitudes, de récentes études démontrent que l'utilisation agricole des antimicrobiens affecte la santé humaine[3,4]. La résistance bactérienne chez les animaux peut avoir des effets néfastes *directs* sur la santé humaine quand il y a transfert de résistance par infection zoonotique (des animaux aux humains). Même si on a récemment établi des liens clairs entre les infections zoonotiques d'origine alimentaire et l'usage agricole des antimicrobiens et la santé humaine, on ne connaît pas encore toute l'ampleur des effets sur la morbidité et la mortalité humaines[5,6]. Les effets *indirects* surviennent au moment du transfert des gènes de résistance des bactéries animales à des pathogènes humains. On s'inquiète de plus en plus du bassin de résistance qui se crée dans les commensaux entériques des animaux et qui peuvent se greffer à des bactéries humaines apparentées ou non apparentées par échange de matériel génétique.

La résistance s'avère aussi problématique dans le cas de certains pathogènes animaux et devient un problème de santé animale lorsque des médicaments approuvés perdent de leur efficacité et que les vétérinaires sont forcés de prescrire des médicaments plus coûteux. En plus d'accroître le coût des soins de santé animaliers, la résistance menace la santé humaine lorsqu'elle engendre chez les humains des infections résistantes aux antimicrobiens et qu'il faut traiter à l'aide de nouveaux médicaments.

En réalité

On associe souvent les flambées de maladies transmises par les aliments aux fruits et légumes crus contaminés par les excréments d'animaux ou d'humains. Toute bactérie alimentaire peut s'avérer résistante aux antimicrobiens. Même si vous ne consommez pas de viande, vous pouvez être affecté par des bactéries qui s'infiltrent dans l'eau souterraine en passant par les excréments et l'urine d'animaux servant à l'alimentation et ceux d'autres bêtes. Ceci peut affecter la qualité de l'eau potable et de l'eau servant à irriguer les potagers. Il est également pratique courante de vaporiser les arbres fruitiers avec des solutions antibactériennes.

Des stratégies pour faire obstacle à la résistance

Entre autres grandes stratégies de contrôle de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux, soulignons la surveillance du recours et de la résistance aux antimicrobiens, une réglementation efficace et l'usage avisé des antimicrobiens pour soigner les animaux. On s'inquiète tout particulièrement des médicaments qui servent aussi à traiter les infections humaines et des antimicrobiens administrés à faibles doses pendant de longues périodes (comme les anabolisants et les produits prophylactiques). Il existe aussi d'autres stratégies clés comme la recherche, les programmes éducatifs destinés aux vétérinaires et éleveurs d'animaux servant à l'alimentation, et le remplacement des antimicrobiens par d'autres types de traitement et de modes de contrôle des infections.

Une plus grande surveillance

Les données de surveillance canadiennes actuelles sur le recours et la résistance aux antimicrobiens en santé animale et humaine sont fragmentées puisqu'elles ne s'appliquent qu'à quelques régions et espèces animales. Tel qu'indiqué à l'article en page 20 (« Établir une base de données probantes sur la résistance aux antimicrobiens »), on a mené un nombre limité d'études et de projets de surveillance ciblés et d'autres sont présentement en cours. Il est essentiel de surveiller davantage la résistance dans les bactéries d'origine alimentaire chez les humains et les animaux et de mieux contrôler l'usage des médicaments afin

d'identifier les effets sur la santé des humains et les répercussions des stratégies d'intervention. Il faut également recueillir d'autres données sur la variance entre l'usage des antimicrobiens et la résistance aux antimicrobiens en vue d'identifier les déterminants de la résistance aux antimicrobiens. Cette information s'avère essentielle pour élaborer des politiques pertinentes et pour établir des pratiques de santé publique axées sur le risque.

Certains pays (notamment le Danemark) ont mis au point d'excellents systèmes de surveillance[7] qui servent à établir quand il faut intervenir et à mesurer l'effet des interventions sur l'usage des médicaments, la résistance, la santé animale et la productivité, de même que la santé humaine. La figure 1 illustre en quoi l'abolition des anabolisants antimicrobiens au Danemark a affecté la quantité totale d'antimicrobiens utilisés[7].

La figure 2 illustre en quoi le fait d'enlever un anabolisant (avoparcine, un antimicrobien associé à la vancomycine) affecte les *Entérocoques* résistants à la vancomycine (ERV) dans la nourriture des animaux[7]. La réduction d'avoparcine a entraîné une chute radicale de prévalence des ERV dans les poulets à griller alors que le taux de prévalence des ERV a pris beaucoup plus de temps à baisser chez les porcs. L'analyse des souches des ERV porcine a démontré que les gènes encodant une résistance à la vancomycine et à l'érythromycine (un macrolide) étaient étroitement reliés. L'abandon de la tylosine, un autre médicament macrolide, comme anabolisant chez les porcs en 1998 et en 1999 a entraîné une réduction des ERV, ce qui démontre clairement que l'utilisation de la tylosine a une résistance choisie pour la vancomycine, un médicament complètement différent.

Des politiques réglementaires éclairées

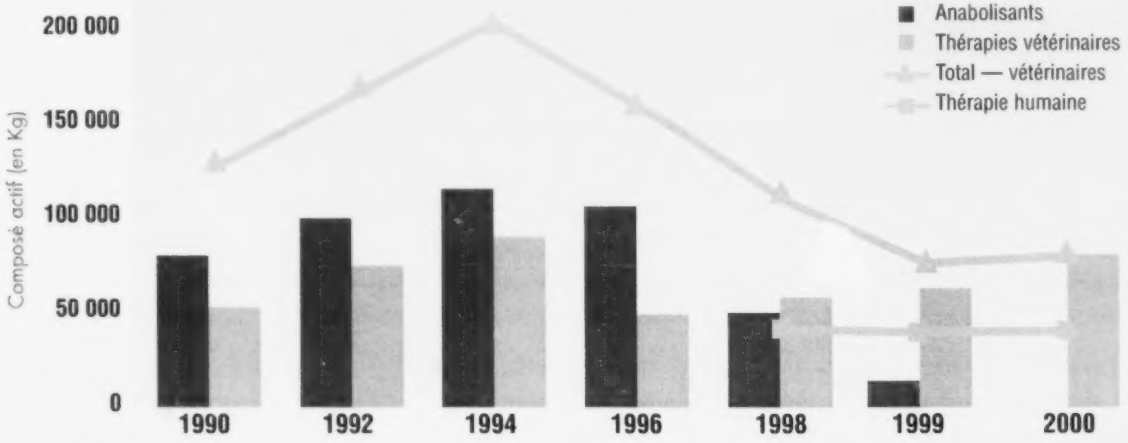
Il est essentiel de réglementer comme il faut l'usage des médicaments vétérinaires pour protéger efficacement la santé publique. Les responsables nationaux doivent décider quels médicaments peuvent être utilisés en toute sécurité chez les animaux et dans quelles conditions. Tel qu'indiqué à l'article en page 25 (« De la science aux politiques »), toute politique réglementaire éclairée doit inclure un cadre décisionnel transparent, des méthodes valides ainsi que des critères d'évaluation servant à établir la sûreté des médicaments vétérinaires, compte tenu de la résistance aux antimicrobiens. Il reste beaucoup d'études à mener pour déterminer quelles doivent être ces méthodes et critères.

L'émergence de données probantes sur les dangers associés aux organismes résistants aux antimicrobiens pose de nouveaux défis sur le plan de la réglementation des médicaments vétérinaires. Certains aspects s'avèrent particulièrement problématiques, comme l'autorisation des nouveaux médicaments pour animaux; l'évaluation des médicaments déjà approuvés; l'utilisation d'antimicrobiens sans ordonnance; l'importation d'antimicrobiens par les éleveurs « à leurs fins propres »; le danger d'utilisation illégale directe d'ingrédients pharmaceutiques importés en vrac chez les animaux; et des ordonnances vétérinaires qui autorisent des utilisations non indiquées sur les étiquettes.

L'usage avisé des antimicrobiens

L'usage avisé des antimicrobiens (c.-à-d. un usage qui maximise l'effet thérapeutique tout en minimisant la résistance) est essentiel dans tous les secteurs de la production animale. L'Association canadienne des médecins vétérinaires (ACMV) a énoncé une série de principes

Figure 1 : Tendances liées à l'usage des antimicrobiens pour stimuler la croissance et soigner les animaux élevés à l'alimentation, et à des fins thérapeutiques chez les humains au Danemark, 1990-2000



Reproduction autorisée.

En réalité

L'ajout d'antimicrobiens aux aliments des animaux n'est pas toujours nécessaire en vue d'améliorer la santé du bétail. Si vous vous adonnez à l'élevage, il est essentiel de savoir quel type d'antimicrobien a été ajouté à la formulation alimentaire destinée à vos animaux, et pourquoi. La littérature scientifique n'indique pas clairement que tous les antimicrobiens présents dans les aliments pour animaux sont efficaces dans le contexte des installations d'élevage modernes.

globaux et spécifiques sur l'usage avisé qui, malgré leur pertinence, n'offrent pas assez d'incitatifs et ne tiennent pas suffisamment compte des obstacles à la mise en œuvre[8]. Même si certains de ces obstacles sont d'ordre financier, comme une baisse possible de la capacité de production et les coûts en capital liés à la transformation des modes de gestion, le grand problème tient au fait que les vétérinaires et les éleveurs ne sont pas assez sensibilisés aux questions de résistance. Sous un angle plus positif, on note que plusieurs groupes fermiers ont déjà mis sur pied des programmes de sécurité alimentaire et d'assurance de la qualité pour promouvoir un usage avisé des antimicrobiens.

Des choix pour contrer le recours aux antimicrobiens chez les animaux

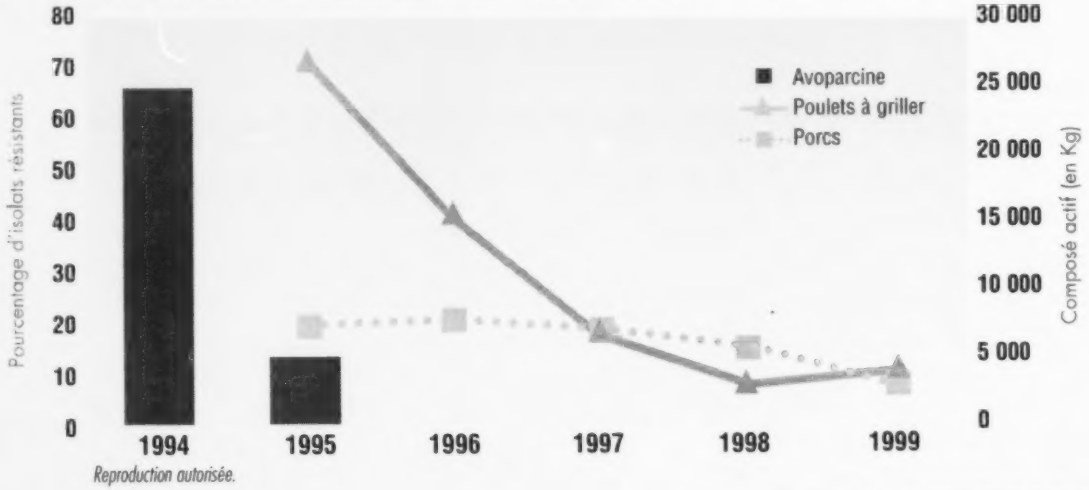
Puisque beaucoup de fermiers et de vétérinaires considèrent les antimicrobiens efficaces, les efforts engagés pour réduire leur usage doivent inclure des options qui permettent d'élever des animaux en santé de façon efficace et humaine. À l'heure actuelle, bon nombre de produits de remplacement ne s'avèrent pas efficaces en tant qu'antimicrobiens. Il faut se doter de nouvelles méthodes et approches et, surtout, offrir une alternative aux anabolisants. Des programmes de vaccination améliorés généralisés, de même que des pratiques de gestion fermière visant à réduire le taux de maladies infectieuses, permettront de contrer le recours aux traitements prophylactiques et thérapeutiques.

Le mot de la fin

Dans le cas des animaux, la résistance se manifeste chaque fois qu'on utilise des antimicrobiens à des fins thérapeutiques, pour prévenir la maladie ou pour favoriser la croissance. La résistance devient problématique lorsqu'elle réduit la capacité d'un médicament de soigner une infection animale. On observe aussi un problème lorsque les bactéries résistantes se propagent des animaux vers les humains, ce qui exige des drogues plus coûteuses pour traiter les infections résistantes chez les humains. Il faut des politiques réglementaires éclairées qui encouragent l'utilisation prudente et sécuritaire des antimicrobiens pour réduire le danger de résistance. De plus, il est essentiel de miser sur la recherche et sur la surveillance en vue d'ériger une solide base scientifique pour sous-tendre les politiques et les lignes directrices sur l'usage prudent et avisé des antimicrobiens.

@ Nota : Voir la version électronique de ce numéro pour consulter l'ensemble des références à : http://www.hc-sc.gc.ca/orad-droa

Figure 2 : Tendances liées à l'occurrence de la résistance à la vancomycine au niveau des *E. faecium* des poulets à griller et des porcs, et consommation de l'anabolisant avoparcine au Danemark, 1994–1999



Reproduction autorisée.

Richard Reid-Smith *et* **Rebecca Irwin**,
Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique (Guelph), Santé Canada

Établir une base de données probantes sur la résistance aux antimicrobiens

Même si l'on possède de plus en plus de données probantes sur l'écologie de la résistance aux antimicrobiens (RAM) et ses effets sur la santé animale et la santé humaine, nombre de questions demeurent sans réponse. Pour arriver à bâtir une solide banque de données probantes, il faut miser sur la recherche en laboratoire et sur le terrain, surveiller la résistance aux antimicrobiens et l'utilisation des antimicrobiens, et procéder à l'intégration et à l'interprétation des données résultantes.

Introduction

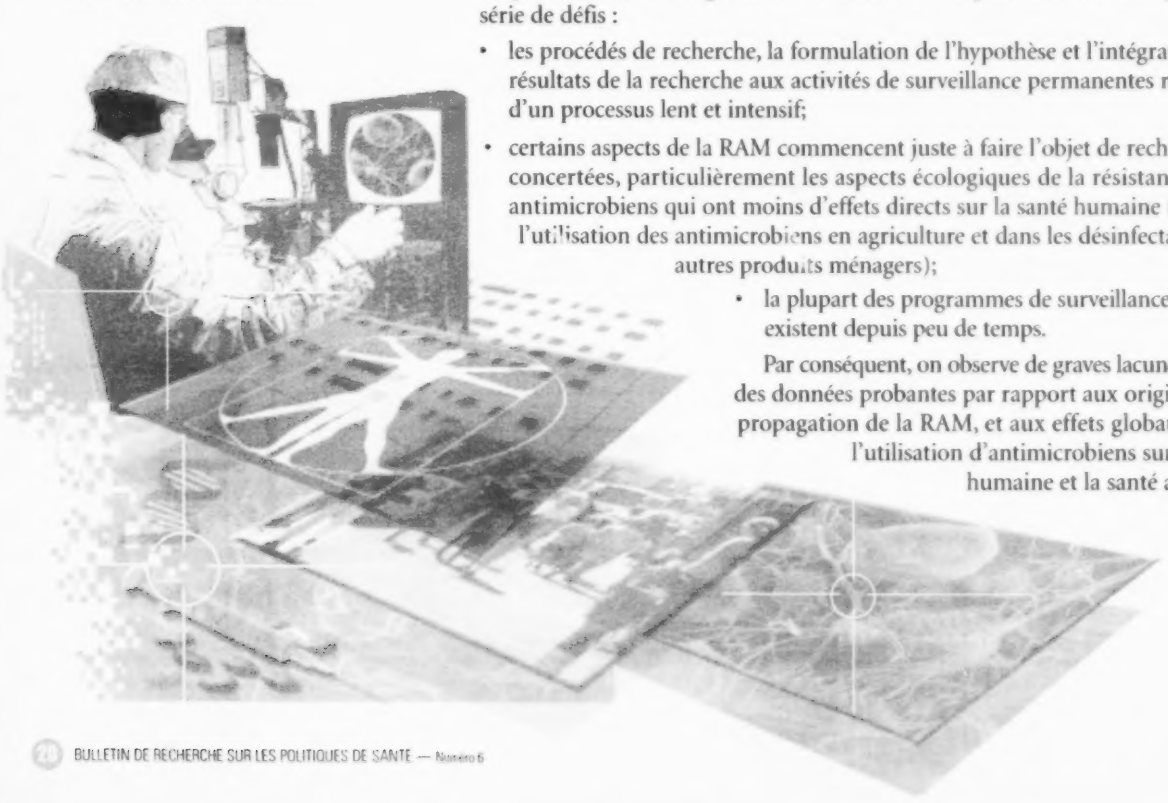
La résistance aux antimicrobiens constitue un problème complexe qui intègre un vaste réseau de mécanismes et de voies que peuvent emprunter les bactéries résistantes pour provoquer ou favoriser la maladie chez les humains et les animaux. En outre, les médicaments antimicrobiens agissent avant tout sur les bactéries à la source de la maladie, non sur l'hôte. Les antimicrobiens ont aussi un effet sur les autres bactéries normales qui existent sur la peau ou dans les intestins au moment du traitement. On note une autre complication, à savoir que les antimicrobiens peuvent continuer d'agir, même après avoir été libérés dans l'urine ou les excréments, sur les bactéries environnementales, par exemple.

Miser sur la recherche et la surveillance

Pour analyser les données probantes et établir ce qui contribue à la RAM, il faut évaluer d'un œil critique les points forts de la recherche pour voir comment la RAM se développe et intégrer ces données aux données de surveillance qui décrivent les conditions actuelles. On tentera de déterminer, par exemple, l'envergure du problème et les catégories d'antimicrobiens les plus affectées. Cela pose une série de défis :

- les procédés de recherche, la formulation de l'hypothèse et l'intégration des résultats de la recherche aux activités de surveillance permanentes relèvent d'un processus lent et intensif;
- certains aspects de la RAM commencent juste à faire l'objet de recherches concertées, particulièrement les aspects écologiques de la résistance aux antimicrobiens qui ont moins d'effets directs sur la santé humaine (p. ex., l'utilisation des antimicrobiens en agriculture et dans les désinfectants et autres produits ménagers);
- la plupart des programmes de surveillance de la RAM existent depuis peu de temps.

Par conséquent, on observe de graves lacunes à l'échelle des données probantes par rapport aux origines et à la propagation de la RAM, et aux effets globaux de l'utilisation d'antimicrobiens sur la santé humaine et la santé animale.



Quels sont les facteurs les plus favorables à la RAM?

Les personnes qui utilisent des antimicrobiens, y compris les médecins, les vétérinaires et les éleveurs d'animaux destinés à l'alimentation, ont tendance à minimiser l'impact éventuel sur la RAM de leur propre usage, tout en jetant le blâme sur les autres secteurs. Par conséquent, les débats entourant la RAM tiennent au fait qu'on n'arrive pas à s'entendre sur ce qui constitue un bon ou un mauvais usage des antimicrobiens tant pour les animaux que pour les humains. Compte tenu de la complexité de la RAM, il est peu probable qu'on règle facilement la question. Peu importe la portée d'un quelconque usage d'antimicrobiens sur la situation globale, une gérance responsable des antimicrobiens suppose un usage judicieux de tous les antimicrobiens, peu importe le but visé.

Puisque les agents antimicrobiens utilisés en agriculture, en médecine vétérinaire et en médecine humaine appartiennent généralement au même groupe chimique ou à un groupe semblable, ils ont souvent les mêmes pressions de résistance. Par exemple, en l'absence d'information complète, il serait difficile de savoir hors de tout doute si les bactéries résistantes à la tétracycline qu'on retrouve dans la viande crue résultent de l'usage de tétracycline à la ferme d'où vient la viande, d'une contamination du système d'alimentation en eau de la ferme par des bactéries résistantes provenant d'excréments humains ou d'une contamination par un travailleur de l'abattoir soigné à l'aide de tétracycline.

Malgré la complexité de la question, il importe d'accumuler les données probantes pour mieux comprendre les interrelations entre l'usage des antimicrobiens et la RAM dans tous les secteurs. Pour être efficaces, les politiques et les interventions conçues pour contrer la RAM doivent viser des aspects particuliers de son écosystème. Plus on possédera de données probantes, plus il sera facile de concevoir des modes d'intervention et d'en évaluer la pertinence.

Le transfert de résistance : Que révèlent les données probantes?

Nombre d'études se sont penchées sur le transfert de résistance entre diverses familles de bactéries, tant chez les humains que chez les animaux. Prises ensemble, ces études révèlent que toute utilisation d'antimicrobiens, qu'elle vise les animaux, les humains ou d'autres bactéries, contribue à alourdir le fardeau global de la RAM à l'échelle des pathogènes humains[1]. Puisque, sur le plan éthique, il est difficile de concevoir des

L'exemple suivant illustre en quoi le recours aux antimicrobiens dans un secteur peut favoriser la RAM dans un autre secteur. De la même manière, la façon d'utiliser les antimicrobiens dans une certaine région du monde peut aussi aggraver les problèmes de RAM dans une autre zone géographique.

Les *Entérocoques* sont des entébactéries qu'on trouve fréquemment dans les excréments humains et animaux. Même s'ils ne sont habituellement pas dommageables, les *Entérocoques* peuvent provoquer des maladies chez les patients immunodéprimés. Les *Entérocoques* bâtissent facilement une résistance aux antibiotiques et sont une cause majeure d'infections en milieu hospitalier[2,3].

L'isolement des *Entérocoques* résistants à la vancomycine (ERV) des gens en santé est relativement commun en Europe. On attribue en grande partie ce fait à l'usage de l'avoparcine, un anabolisant pour les porcs et les volailles populaire en Europe[4,5]. Même si l'avoparcine a d'abord servi d'anabolisant antimicrobien parce qu'elle n'avait aucune application en médecine humaine, il s'agit d'un proche parent de la vancomycine.

Des preuves génétiques confirment le transfert des gènes de résistance à la vancomycine des ERV de source animale consommés sous la forme de contaminants alimentaires d'origine animale, aux *Entérocoques* vulnérables aux antimicrobiens dans les intestins humains[4,5]. En outre, une étude menée auprès de bénévoles humains ayant consommé des *Entérocoques* d'origine animale a révélé que les bactéries demeurent dans les intestins humains assez longtemps, en théorie, pour transférer les gènes de résistance aux *Entérocoques* qui y résident[6]. La présence d'ERV au sein de la collectivité constitue une véritable source d'infections aux ERV chez les patients hospitalisés. Malgré cette source, les ERV ne posent pas un problème majeur, probablement parce que les hôpitaux européens n'utilisent pas souvent la vancomycine[4].

Par contre, la vancomycine est *souvent* utilisée dans les hôpitaux américains, où elle constitue généralement la dernière ligne de défense pour traiter les infections aux *Entérocoques*. Quand les ERV ont fait leur apparition dans les hôpitaux américains en 1989, ils ont engendré un problème majeur malgré le fait que l'avoparcine n'avait jamais servi à des fins agricoles en Amérique du Nord et que les ERV n'avaient pas été identifiés au sein de la collectivité. Même si on ne sait pas vraiment si les ERV qui ont fait leur entrée aux États-Unis provenaient d'Europe, il est fort plausible que dans le cas des infections en milieu hospitalier, les voyages transcontinentaux et les aliments importés constituent les sources premières des ERV[1,5].

études expérimentales qui démontrent le transfert direct de bactéries résistantes ou de gènes de résistance entre diverses populations animales et humaines, les enquêteurs se fient habituellement aux expériences de laboratoire, aux études par observation (p. ex., les études cas-témoins) et aux données de surveillance. Tel qu'indiqué dans l'encadré en page 21, on commence à faire des découvertes intéressantes quant aux liens entre l'utilisation d'antimicrobiens et le développement de la résistance chez les populations exposées.

Le rôle de la surveillance

La surveillance de la RAM s'avère très utile pour encadrer les résultats de laboratoire et la recherche sur le terrain, et pour vérifier l'efficacité des politiques et autres interventions. Cela dit, les données de surveillance doivent être interprétées en tenant compte des forces et faiblesses du programme de surveillance qui a engendré les données. On obtient souvent ces données grâce à des techniques de **surveillance passive** comme les rapports de laboratoires diagnostiques, qui ont l'avantage d'utiliser les mécanismes de rapport existants. Malheureusement, les techniques passives n'enregistrent, en général, que les incidents les plus graves ou ceux qui affectent les groupes qu'on sait très vulnérables (p. ex., les bébés et les personnes âgées), ce qui représente habituellement une portion mineure du nombre réel d'incidents. Seulement 2,7 pour cent des quelque 1,4 million de cas de *Salmonelle* de type non typhoïdique dénombrés aux États-Unis chaque année ont été enregistrés à l'aide de modes de surveillance passive[7].

Les systèmes de surveillance passive peuvent aussi se heurter à d'autres facteurs, dont la pénurie de données sur les groupes à risque, une certaine incompatibilité entre les éléments qui contribuent au système, le manque de méthodes de collecte de données systématiques et d'une certaine analogie entre les méthodes de laboratoire. Compte tenu de tous ces facteurs, les systèmes de surveillance passive traditionnels ne permettent pas de tracer un tableau général de la situation actuelle. Ils révèlent plutôt « la pointe de l'iceberg » et donnent un aperçu des questions émergentes. Par contre, la **surveillance active** vise à glaner des données statistiquement représentatives sur la population en général. Même s'ils exigent plus de ressources et sont plus difficiles à gérer[8], bon nombre de programmes de surveillance active permettent actuellement de recueillir des données fort pertinentes sur la santé humaine.

Les données de surveillance permettent d'obtenir de l'information sur les variations de la RAM sur le plan géographique et au fil du temps, et sur les variations qui affectent la consommation d'antibiotiques et autres déterminants susceptibles d'engendrer la RAM. Il s'agit de données cruciales pour identifier les corrélations et, éventuellement, pour établir les causes et pour faciliter des prises de décisions éclairées sur le choix des interventions et pour évaluer leur efficacité.

Surveiller et vérifier la résistance

Au Canada, plusieurs programmes de surveillance de la RAM sont en cours, y compris le Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales (PCSIN) dont il est question à l'article « La RAM : Un enjeu de santé humaine aux dimensions planétaires » en page 10, et le Programme de surveillance de la gonorrhée décrit à l'article « Des décisions fondées sur les données en temps réel » en page 31.

L'absence de données représentatives sur la RAM à l'échelle des entébactéries (p. ex., la *Salmonelle*, le *Campylobacter* et le *E. coli*) d'origine animale, alimentaire et humaine a quelque peu ralenti les efforts visant à évaluer les effets sur la santé humaine des médicaments antimicrobiens prescrits aux animaux destinés à l'alimentation. Il existe des données sur la prévalence, l'incidence et les tendances de plusieurs organismes résistants aux antimicrobiens (ORA) (voir le tableau 1 de l'article « La RAM : Un enjeu de santé humaine aux dimensions planétaires » en page 12), mais

En réalité

Il importe de prendre tous les antibiotiques qui vous sont prescrits. Même si vos symptômes disparaissent, il se peut que certaines bactéries n'aient pas été détruites. Les bactéries qui survivent sont les plus résistantes et forment un groupe bactérien moins vulnérable à l'antibiotique en question. De plus, il ne faut jamais donner les antibiotiques qui restent à quelqu'un d'autre ou les conserver pour une autre fois. D'une part, un antibiotique prescrit pour traiter une infection quelconque peut s'avérer totalement inefficace pour soigner un autre type d'infection. De l'autre, il se peut qu'il ne reste pas assez d'antibiotiques pour éliminer complètement les bactéries néfastes la deuxième fois. N'oubliez pas non plus qu'il ne faut jamais jeter des antibiotiques aux poubelles ou les vider dans l'évier parce qu'ils pourraient aboutir dans un site d'enfouissement ou dans la nappe phréatique. Tous ces gestes peuvent aggraver la RAM. Il est préférable de rapporter vos antibiotiques à la pharmacie où on en disposera en toute sécurité.

Données d'utilisation clés

Les estimations quant au nombre d'antimicrobiens utilisés chez les animaux par opposition aux humains varient en raison du manque de données d'utilisation quantitatives disponibles (voir l'article « L'utilisation des antimicrobiens et la résistance chez les animaux » en page 16). Cela dit, l'estimation la plus souvent citée indique que près de la moitié de tous les antimicrobiens utilisés aux États-Unis sont destinés aux animaux[9]. Aux États-Unis, on juge que 20 à 50 pour cent des antimicrobiens prescrits à l'échelle des collectivités résultent d'ordonnances non appropriées. C'est ainsi, par exemple, qu'on prescrit des antimicrobiens à jusque 50 pour cent des patients souffrant d'une rhinite virale (nez qui coule en raison du rhume). En milieu hospitalier, le recours à des antimicrobiens ne convient pas dans 25 à 45 pour cent des cas[10,11]. Il existe peu de données semblables en agriculture et en médecine vétérinaire. Mais même sans tenter d'établir s'il convient ou non d'utiliser des antimicrobiens pour stimuler la croissance, il semble probable que certains usages d'antimicrobiens de la part des fermiers et des vétérinaires ne soient pas entièrement judicieux.

Cela dit, l'estimation la plus souvent citée indique que près de la moitié de tous les antimicrobiens utilisés aux États-Unis sont destinés aux animaux[9].

les données sur la *Salmonelle* et la *Shigella* ne sont pas complètes puisqu'elles font l'objet de sous-déclaration[7]. Jusqu'à récemment, les données de surveillance canadiennes sur les ORA entériques d'origine animale et humaine se limitaient à la surveillance passive des cas de *Salmonelle* et de *Shigella*[12,13]. Dans la plupart des pays, les données sur la résistance bactérienne d'origine animale, entérique ou autre résultent d'activités de surveillance passive. Certains pays, dont le Danemark et les États-Unis, ont mis au point des systèmes de surveillance de la RAM d'origine animale plus actifs[14,15]. Tel que décrit à l'article précédent (en page 16), ces données ont permis de documenter l'efficacité des interventions des politiques publiques en démontrant l'ampleur de l'évolution de la résistance dans le cas d'importantes bactéries pathogéniques et commensales.

Surveiller l'utilisation des médicaments antimicrobiens

Certains rapports[16-18] soulignent l'urgence de surveiller l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux et les humains pour contrôler l'expansion de la RAM dans les bactéries affectant la santé des humains et des animaux. Tel que précisé à l'article « La RAM : Un enjeu de santé humaine aux dimensions planétaires » en page 10, le Canada possède un certain nombre de données sur l'utilisation humaine[19,20] (voir l'encadré). Ces données tracent un tableau utile, quoique incomplet, de l'utilisation des antimicrobiens chez les humains. Par contre, les données publiques canadiennes sur l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux servant à l'alimentation sont rares, d'où la difficulté d'établir quels médicaments on utilise, dans quelles quantités et à quelles fins[21]. Dans ce contexte, il est aussi plus difficile de comprendre les liens entre l'utilisation des antimicrobiens et l'émergence et la propagation de la résistance chez les animaux et entre les humains et les animaux[4].

Des systèmes de surveillance intégrés

Plusieurs pays européens ont mis au point des systèmes de surveillance intégrés qui combinent la surveillance sur l'utilisation des antimicrobiens et la surveillance de la résistance[15,22,23]. L'adoption de règlements selon lesquels tous les antimicrobiens destinés aux humains et aux

En réalité

Compte tenu du danger de provoquer une RAM, on ne recommande plus de prescrire des antibiotiques aux enfants qui souffrent souvent d'otites. Jusqu'à 80 pour cent des enfants qui ont mal aux oreilles guériront sans l'aide d'antibiotiques. Lavez-vous souvent les mains et incitez vos enfants à faire de même, puisque la plupart des otites surviennent après un rhume.

animaux doivent être vendus sur ordonnance et uniquement par les pharmacies facilite la collecte des données. L'information provient d'une banque de données centrale qui tient compte des ventes en pharmacie et des banques de données sur les ordonnances. Le rapport du Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Program (DANMAP) renferme des données sur l'utilisation annuelle des antimicrobiens, sur la consommation humaine et sur la RAM animale, alimentaire et humaine. De tels rapports s'avèrent fort précieux car ils servent à évaluer l'impact des décisions réglementaires sur la prévalence de la résistance au sein des populations animales et humaines[15].

PISRA — Intégration des activités de surveillance au Canada

En collaboration avec divers partenaires, Santé Canada a mis sur pied un programme intégré national axé sur la surveillance des ORA entériques. En voie d'élaboration depuis plusieurs années, le Programme intégré de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (PISRA) a donné lieu à plusieurs projets axés sur les secteurs humain et vétérinaire (voir « Qui fait quoi? » en page 28 pour les personnes-ressources). Le PISRA s'affaire à recueillir de l'information sur l'utilisation des antimicrobiens et la RAM dans les entébactéries présentes chez les animaux et les humains.

On a également lancé des projets préliminaires pour établir la faisabilité d'un mode de surveillance représentatif axé sur une approche unifiée. S'inspirant de projets comme le DANMAP et le National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS) aux États-Unis, ces projets examinent l'évolution de la RAM dans les entébactéries isolées des humains et des sources animales et alimentaires. Des projets de recherche ciblés, y compris des études sur les fermes et la vente au détail, ont aussi été engagés dans le but d'appuyer les initiatives de surveillance.

En réalité

Le fait de laver vos mains peut faire toute la différence! Jusqu'à 80 pour cent des infections sont transmises de main en main. Lorsqu'on a demandé aux recrues du Health Naval Research Center de San Diego de se laver les mains au moins cinq fois par jour, on a observé une chute de 45 pour cent du taux de maladies respiratoires. Il importe encore plus de vous laver les mains si vous êtes entré en contact avec une personne qui a le rhume ou la grippe.

Saviez-vous que . . .

le fait d'utiliser un séchoir à air chaud pour sécher vos mains après les avoir lavées les laisse chaudes et sèches — un lieu de reproduction fort accueillant pour les microbes néfastes. Les études démontrent qu'il est 42 fois plus efficace de sécher vos mains avec une serviette que de simplement les laver (à condition de ne pas partager les serviettes).

Un projet pilote sur la composante humaine du PISRA a vu le jour au début de 2003. Il s'agit d'un projet de collaboration coordonné par Santé Canada auquel participent tous les laboratoires de santé publique provinciaux. Des isolats recouvrés de cas humains de *Salmonelle* seront acheminés à Santé Canada pour qu'on puisse analyser la RAM. Ces données enrichiront les données agro-alimentaires et l'information sur l'utilisation des antimicrobiens, ce qui permettra d'examiner la RAM tout au long de la chaîne alimentaire. Les travaux se poursuivent en vue de mettre au point des systèmes de contrôle de l'utilisation des antimicrobiens en agriculture, en médecine vétérinaire et dans le traitement des maladies entériques chez les humains.

Un regard vers demain

Au fur et à mesure qu'on améliorera les mécanismes de collecte des données de surveillance de la RAM et qu'on perfectionnera les technologies de gestion de ces données, il sera plus facile d'établir des liens entre les données de surveillance de diverses sources. Une nouvelle initiative fédérale, le Programme canadien intégré de surveillance de la santé publique (PCISSP), par exemple, facilite le partage des données sur la santé entre diverses compétences locales, provinciales, territoriales et fédérales[26]. De plus, grâce aux progrès en génétique moléculaire et aux nouvelles techniques épidémiologiques, il deviendra plus facile d'interpréter l'information sur la surveillance et de l'intégrer aux données de recherche. En même temps que notre compréhension de l'écologie de la RAM augmentera, nous serons davantage en mesure de fournir des données crédibles pour appuyer l'évaluation des risques et l'élaboration des politiques.

@ Nota : Voir la version électronique de ce numéro pour consulter l'ensemble des références à : http://www.hc-sc.gc.ca/arad-draa

De la science aux politiques

Lateef Adewoye, Ph.D., *Bureau des médicaments vétérinaires, Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada*

La résistance aux antimicrobiens (RAM) constitue un problème d'envergure mondiale. Par conséquent, les politiques sous-jacentes doivent s'appliquer à différents niveaux et reposer sur des données probantes issues de la recherche scientifique et des activités de surveillance. Même s'il existe un nombre croissant de données probantes sur la RAM, bien des questions demeurent sans réponse. Compte tenu de la grave menace que la RAM pourrait poser pour la santé, il faut souvent prendre des décisions en l'absence de données scientifiques concluantes. Cet article aborde les défis de réglementation actuels sur la RAM, explique en quoi les modes de gestion du risque exigent une approche prudente et avisée, et analyse la stratégie canadienne de lutte contre la RAM dans le contexte des mesures internationales engagées pour réduire le développement et la propagation de la résistance aux antimicrobiens.

Introduction

Le phénomène de résistance bactérienne a fait son apparition dès la création du premier antibiotique, la pénicilline, il y a 75 ans. Mais c'est seulement au cours de la dernière décennie qu'on a constaté une hausse alarmante du taux de RAM. Tel qu'indiqué dans les articles précédents, la complexité de la RAM résulte de l'usage hautement généralisé des antimicrobiens et des mécanismes par lesquels les bactéries bâtissent une résistance aux médicaments. En vue de faire obstacle à l'usage quasi-universel des antimicrobiens, plusieurs organismes nationaux et internationaux s'affairent à mettre au point des stratégies pour réduire le développement et la propagation des organismes résistants aux antimicrobiens. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a pris les devants en inaugurant en 2001 une première Stratégie mondiale pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens[1], qui se fonde sur des consultations exhaustives avec nombre d'experts internationaux des secteurs scientifiques et politiques (voir « Qui fait quoi? » en page 28).

En quoi la science et la recherche affectent-elles les politiques?

Les percées scientifiques et technologiques suscitent presque toujours des façons de penser novatrices et de nouveaux défis en matière de politiques, tout comme les politiques reposent sur l'évolution des connaissances et des données scientifiques en évaluation des risques. Dans le cas de dossiers aussi complexes que la RAM, il faut tenir systématiquement compte des données probantes provenant de diverses sources. Lorsqu'on a accès à des données scientifiques directes, ces dernières influencent fortement le processus décisionnel. C'est ainsi, par exemple, que la décision de bannir l'antibiotique avoparcine au Danemark se fondait sur une étude scientifique spécifique et sur des données de surveillance qui établissaient un lien direct entre l'utilisation de l'avoparcine chez les animaux destinés à l'alimentation, et la résistance accrue des bactéries résistantes à la vancomycine au sein des populations humaines[2].

Dans certains cas, il faut prendre des décisions même quand les données scientifiques ne sont pas concluantes ou n'existent pas. Lorsqu'une situation menace de façon grave ou irréversible la santé humaine, les compétences ont recours à des approches ou à des principes axés sur la prudence pour justifier leurs mesures de gestion du risque. En Europe, par exemple, certains promoteurs de croissance antimicrobienne utilisés pour le bétail ont été bannis en 1999 parce qu'ils semblaient nuire à la santé humaine.

Gérer les risques : Une approche axée sur la prudence

En raison de la haute probabilité d'effets graves, voire irréversibles, sur la santé humaine, il est amplement justifié de prendre toutes les précautions possibles pour réduire le risque. Puisque la base de données probantes sur la RAM n'est pas

complète et que la menace est grave, peut-être même irréversible, les organismes de réglementation doivent user de prudence pour gérer les risques pour la santé publique. Il ne s'agit pas de prendre des décisions sans examiner attentivement les données disponibles mais simplement de défendre leur position en ayant recours aux données scientifiques existantes, même si elles ne suffisent pas à bâtir une preuve scientifique blindée.

Lorsqu'on favorise une approche axée sur la gestion des risques, une étape cruciale de cueillette des données consiste à cerner le **danger** et la nature du **risque**. Dans le cas de la RAM, on a identifié trois risques distincts mais étroitement associés : les agents antimicrobiens eux-mêmes, les organismes résistants aux antimicrobiens et les gènes de résistance aux antimicrobiens[3]. Parce que les répercussions d'un usage généralisé d'antimicrobiens n'étaient pas évidentes au départ, plusieurs antimicrobiens actuels ont été autorisés à partir de l'information fournie aux organismes de réglementation lors de l'approbation des médicaments. Jetant un regard en arrière, on note qu'au cours des dernières décennies, le processus réglementaire s'intéressait davantage aux dangers que posaient les agents antimicrobiens plutôt qu'aux dangers posés par les organismes résistants et les gènes de résistance. Au fil des ans, l'usage exhaustif d'antimicrobiens dans tous les secteurs, y compris la surutilisation et les mauvais usages, a exacerbé le problème. Il est donc impératif de procéder à une solide analyse de tous les dangers de la RAM pour établir avec précision l'envergure du problème.

Les organismes réglementaires chargés d'évaluer les risques se heurtent à des difficultés lorsqu'ils tentent de mesurer le lien entre l'utilisation d'antimicrobiens et le développement de bactéries résistantes aux antimicrobiens chez l'humain. De fait, comment évaluer la propagation du risque, le degré d'exposition des humains et les conséquences d'une telle exposition? Existe-t-il d'autres sortes de thérapies antimicrobiennes pour traiter les infections causées par des bactéries résistantes chez les humains? Quels sont les dangers prévus? Même si l'objectif consiste à réduire le degré d'incertitude dans les prises de décisions, si l'incertitude scientifique persiste, il faudra adopter des mesures de gestion du risque pour protéger la santé humaine.

Les défis réglementaires qui se posent sont énormes, à la lumière de tous les « facteurs inconnus » sur la RAM. Les données scientifiques actuelles doivent être prises en compte dans le contexte élargi des considérations sociales, éthiques, économiques, comportementales et environnementales. En outre, les décisions fondées sur la gestion des risques doivent tenir compte de leurs répercussions sur les individus et les collectivités, la santé humaine et animale, l'économie de la santé, le commerce international et les déplacements mondiaux des gens, des produits et des animaux.

Évolution de la preuve : Persistance des défis liés à la réglementation

Les décideurs doivent tenir compte des données scientifiques de plus en plus probantes sur la nature de la RAM lorsqu'ils élaborent de nouvelles politiques et lignes directrices sur la prévention des infections et l'usage éclairé des produits antimicrobiens. Jusqu'à tout récemment, la réglementation visait plutôt les résidus de médicaments antimicrobiens et non la résistance aux antimicrobiens. Par conséquent, les règlements fédéraux sur la zootechnie, qui existent depuis un certain temps, ont permis de limiter la quantité de résidus de médicaments et d'établir des périodes de retrait des antimicrobiens avant l'expédition des animaux à l'abattoir. Cela dit, l'utilisation croissante des antimicrobiens à l'échelle mondiale a intensifié la pression sélective de plusieurs espèces animales, contribuant à créer des bassins d'organismes résistants. Ceci a donné lieu à de nouvelles préoccupations réglementaires et soulevé de nouvelles questions quant à l'impact de la RAM sur la santé publique.

Les défis réglementaires qui se posent sont énormes, à la lumière de tous les « facteurs inconnus » sur la RAM. Les données scientifiques actuelles doivent être prises en compte dans le contexte élargi des considérations sociales, éthiques, économiques, comportementales et environnementales. En outre, les décisions fondées sur la gestion des risques doivent tenir compte de leurs répercussions sur les individus et les collectivités, la santé humaine et animale, l'économie de la santé, le commerce international et les déplacements mondiaux des gens, des produits et des animaux.

Une récente étude visant à évaluer le fardeau financier et humain des infections résistantes au médicaments au Canada révèle qu'à lui seul, le coût des médicaments pourrait grimper en flèche, passant de 659 millions de dollars actuellement à 1,8 milliard de dollars, si jamais la résistance aux médicaments atteint des proportions endémiques[4]. L'effet éventuel sur le coût des soins de santé et les taux de morbidité et de mortalité constitue un tel enjeux de santé publique qu'une intervention gouvernementale est requise. Toute intervention efficace doit reposer sur une solide compréhension scientifique des risques et des mesures à prendre pour les amoindrir.

Tel que précisé à l'article en page 20, on s'affaire à recueillir des données scientifiques grâce à diverses activités de surveillance et de recherche. Ce sont les systèmes de surveillance qui se sont avérés les plus efficaces jusqu'ici pour déceler la présence de bactéries résistantes aux antimicrobiens à l'échelle mondiale. La recherche scientifique a permis de mieux cerner les mécanismes de résistance bactérienne et de propagation des bactéries résistantes ou des traits de résistance. Santé Canada a pris les devants en mettant sur pied une série de projets de recherche sur la RAM à l'échelle du ministère et en collaboration avec des partenaires de l'extérieur. Le Canada a également engagé des mesures pour harmoniser sa stratégie sur la RAM avec celles de ses partenaires commerciaux. Dans le cadre de cette stratégie globale, on tiendra compte des recommandations en matière de politiques du Comité consultatif sur la RAM de Santé Canada pour prendre des décisions éclairées sur la gestion du risque liée à l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux servant à l'alimentation[5].

Une stratégie canadienne pour bien contrôler la RAM

Compte tenu de l'impact éventuel de la RAM sur la santé publique, l'agriculture et l'environnement, le gouvernement fédéral cherche à adopter des politiques globales pour contrer l'émergence et la propagation de la résistance antimicrobienne. Même si le phénomène de la RAM comporte plusieurs dimensions et fait rarement l'objet de consensus scientifique, les scientifiques s'entendent sur un nombre croissant d'aspects, ce qui constitue un bon point de départ pour poursuivre les interventions.

Plusieurs rapports internationaux soulignent l'utilité des données probantes dans les prises de décisions réglementaires et dans l'élaboration de stratégies d'intervention. L'obtention de telles données revêt une grande importance aux yeux de Santé Canada, comme en témoigne la création récente du Programme intégré de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (PISRA); (voir l'article en page 20).

Le spectre de la RAM envahit tous les segments de la société. C'est pourquoi la gestion des risques et la mise au point de stratégies d'action exigent la participation de tous les groupes et responsables concernés, y compris l'industrie, les syndicats, les groupes d'intérêt spéciaux, les organisations professionnelles, les centres de recherche et les personnes intéressées, de même que les responsables provinciaux, territoriaux et fédéraux. L'engagement de tous ces intervenants est crucial, compte tenu des renseignements uniques qu'ils peuvent fournir pour enrichir la banque de données probantes et les modèles de gestion des risques, y compris des données sur l'utilisation des antimicrobiens selon les groupes de produits (données de vente), l'efficacité des médicaments, la résistance bactérienne et les bienfaits pour la santé animale.

Qu'est-ce que le Plan d'action national sur la RAM?

Dans le but d'établir un plan d'action national pour contrôler la résistance aux antimicrobiens, Santé Canada coparrainait, en mai 1997, une conférence consensuelle, en accord avec la Société canadienne des maladies infectieuses. Cette conférence a mené à la formulation de 27 recommandations sur l'utilisation des antimicrobiens, la détection de la résistance, l'établissement de partenariats et l'évaluation du plan d'action.

Même si certains éléments du plan d'action ont été concrétisés, il reste encore beaucoup à faire. Au mois d'octobre 2002, le Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA) organisait une Conférence nationale sur les politiques pour assurer un suivi et mettre en œuvre plusieurs autres recommandations. Même si le régime de soins de santé canadien a déjà établi certains mécanismes pour prévenir l'émergence et la propagation des bactéries résistantes aux médicaments, il est essentiel que tous les membres collaborent pour les peaufiner davantage. Nombre de provinces et d'organisations nationales participent déjà à diverses initiatives du genre (voir la rubrique « Qui fait quoi? » en page 28).

Agir malgré l'incertitude!

Nonobstant la complexité de la RAM, le Canada continue de glaner des données et des renseignements supplémentaires. Puisque la RAM constitue un enjeu planétaire, le partage de l'information avec d'autres pays s'avère crucial en vue d'établir des stratégies pour faire obstacle à la RAM. La participation des groupes d'intervenants à toutes les étapes de gestion et d'évaluation des risques reflète clairement les principes du cadre décisionnel de Santé Canada[6], et sert à garantir que tous les grands enjeux seront pris en compte et que les décisions se prendront dans un contexte élargi. Dans un monde où la science évolue constamment, le succès des mesures d'évaluation des risques et des procédés de gestion tient à l'engagement des organismes de réglementation à investir dans l'information et à exploiter cette information à bon escient.

@ Nota : Voir la version électronique de ce numéro pour consulter l'ensemble des références à : http://www.hc-sc.gc.ca/arad-draa

Qui fait quoi?

Qui fait quoi? ***est une chronique régulière du*** **Bulletin de recherche sur les politiques de santé** ***qui porte sur les principaux intervenants engagés dans la mise en œuvre de recherches stratégiques liées au secteur étudié. Les intervenants clés qui mènent la lutte contre la RAM regroupent les organismes gouvernementaux et non gouvernementaux aux échelons local, national et international.***

Lateef Adewoye, Ph.D., *et* **Kathy Dobbin**, *Bureau des médicaments vétérinaires, Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada*

Au Canada

- **Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine de Santé Canada**
  Établi en 1999, ce comité a pour mandat de fournir des avis sur l'élaboration des politiques, la surveillance et la recherche en rapport avec l'utilisation des antimicrobiens dans les domaines de l'agroalimentaire et de l'aquaculture. Le rapport final du comité a été soumis à l'attention de Santé Canada en juin 2002 (aller à : http://www.hc-sc.gc.ca/vetdrugs-medsvet/amr_final_response_to_ac_ cp_f.html).
- **Bureau des médicaments vétérinaires (BMV), Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada**
  Le BMV est à la fine pointe des activités d'élaboration des politiques sur l'utilisation d'agents antimicrobiens chez les animaux et il lui revient d'approuver les modes d'utilisation de tels produits. Pour ce faire, le BMV examine les questions de réglementation et de pertinence des données sur les produits antimicrobiens vétérinaires. Il préside également le Comité interministériel des politiques sur la RAM qui, de concert avec le Comité scientifique interministériel sur la RAM, évalue les dangers associés à la RAM et met au point des stratégies de gestion des risques et des politiques canadiennes sur les agents antimicrobiens utilisés à des fins humaines et non humaines (aller à http://www.hc-sc.gc.ca/vetdrugs-medsvet/index_f.html).
- **Laboratoire national de microbiologie (LNM)**
  Le LNM gère un programme permanent de recherche et de surveillance sur la RAM qui s'intéresse aux pathogènes entériques, au *Gonocoque*, au *N. meningititis*, au *Mycobacterium tuberculosis*, aux infections nosocomiales acquises et à d'autres bactéries et pathogènes viraux. Pour obtenir d'autres renseignements, communiquer par courriel avec : Lai_King_Ng@hc-sc.gc.ca
- **Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire (LLZA), Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Santé Canada**
  Le LLZA coordonne la mise au point d'un programme intégré de contrôle de la surveillance de la RAM et d'utilisation des antimicrobiens dans les domaines de l'agroalimentaire et de l'aquaculture. Il mène activement des recherches sur la RAM dans un contexte d'interface humains–animaux–environnement.
- **Bureau d'innocuité des produits chimiques (BIPC) et Bureau des dangers microbiens (BDM), Direction des aliments, Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada**
  Le BIPC et le BDM effectuent des recherches sur la RAM en rapport avec l'utilisation des antimicrobiens dans les domaines de l'agroalimentaire et de l'aquaculture, ainsi qu'avec l'exposition humaine aux résidus de médicaments vétérinaires aux fins d'évaluation des risques.
- **Réseau canadien de surveillance des bactéries (RCSB)**
  Le RCSB étudie la prévalence, les mécanismes et l'épidémiologie de la RAM et publie des données sur la résistance portant sur une gamme de pathogènes humains (aller à : (http://microbiology.mtsinai.on.ca/research/cbsn.shtml).
- **Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses (CPCMI), Santé Canada**
  Le CPCMI est très actif sur le plan

Le Bureau des médicaments vétérinaires est à la fine pointe des activités d'élaboration des politiques sur l'utilisation d'agents antimicrobiens chez les animaux et il lui revient d'approuver les modes d'utilisation de tels produits.

de la surveillance de la RAM et collabore avec d'autres groupes pour produire des lignes directrices sur la prévention et le contrôle des infections (aller à : http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/centres_f.html ou à http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/noib-inpb/index_f.html).

- **Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA)**
  Établi par Santé Canada en 1997 suivant une conférence consensuelle nationale sur la résistance aux antibiotiques, le CCRA gère une série de projets de communication et publie des articles sur la RAM, y compris la récente Conférence nationale sur la politique de la résistance antibiotique qui avait pour but de promouvoir le Plan d'action national sur la RAM (aller à : http://www.ccar-ccra.com/menu-f.htm).
- **Institut de recherche sur la santé du Canada (IRSC)**
  L'Institut des maladies infectieuses et immunitaires et l'Institut de la santé publique et des populations de l'IRSC collaborent avec Santé Canada et divers autres ministères fédéraux pour financer des projets de recherche sur la présence de la RAM dans la chaîne alimentaire dans le cadre de l'Initiative sur la salubrité des aliments et de l'eau (aller à : http://www.cihr-irsc.gc.ca/institutes/iii/funding/2002_opportunities_f.shtml).

Dans les provinces

Plusieurs provinces ont engagé des activités pour combattre la RAM, qu'il s'agisse d'un plan d'action sur la RAM en Colombie-Britannique, du projet « Do Bugs Need Drugs » (http://www.dobugsneeddrugs.org) en Alberta ou du réseau de surveillance EQUIRE (Étude québécoise sur les pathogènes respiratoires) au Québec[1].

À l'échelle internationale

- **Organisation mondiale de la santé (OMS)**
  L'OMS s'intéresse aux effets de la RAM dans le contexte élargi de ses projets d'extension mondiaux et publiait récemment une stratégie globale sur la maîtrise de la RAM (aller à : http://www.who.int/emc/amr_interventions.htm).
- **VICH**
  C'est la Fédération internationale pour la santé animale (FISA) qui coordonne les travaux de l'International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH). Le groupe de travail sur la RAM du VICH publiait récemment un guide intitulé « Pre-Approval Information for Registration of New Veterinary Medicinal Products for Food Producing Animals with Respect to Antimicrobial Resistance » (aller à : http:// www.oie.int/fr/OIE/fr_oie.htm).
- **FDA/Center for Veterinary Medicine (CVM), USA**
  Le CVM approuve l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux servant à l'alimentation aux États-Unis, évalue les risques liés à l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux et élabore de nouvelles politiques sur la RAM (aller à : http://www.fda.gov/cvm/antimicrobial/antimicrobial.html).
- **US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**
  Les CDC ont mené une campagne pour tenter de prévenir la résistance aux antibiotiques dans les établissements de soins de santé et pour favoriser l'utilisation avisée des antibiotiques à l'échelle des collectivités. Les CDC siègent à titre de coprésidents au sein de la Federal Interagency AMR Task Force qui produisait récemment le US Public Health Action Plan to Combat AMR (aller à : http://www.cdc.gov/drugresistance/).
- **Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (AEEM)**
  Le Comité d'examen des médicaments à usage vétérinaire de l'AEEM a élaboré des lignes directrices en vue d'évaluer l'innocuité microbiologique des antimicrobiens utilisés à des fins vétérinaires (aller à : http://www.emea.eu.int/aboutus.htm).
- **Commission Codex Alimentarius**
  Grâce à cette initiative conjointe, l'Organisation de l'alimentation et de l'agriculture (OAA)/OMS entend élaborer des normes, des lignes directrices et des codes de pratique sur l'alimentation dans le cadre du Programme conjoint sur les normes alimentaires de l'OAA/OMS. Codex est à produire un code de pratiques pour aider à réduire et maîtriser la RAM (aller à : http://www. codexalimentarius.net/index_fr.stm).

En réalité

Les gens qui consomment du lait cru et des produits faits de lait cru (comme le fromage) sont plus vulnérables aux maladies d'origine alimentaire et, par conséquent, aux infections causées par des organismes résistants aux antimicrobiens. Le recours aux procédés de pasteurisation approuvés réduit l'incidence de maladies d'origine alimentaire liées à la consommation de lait.

- **Gouvernement australien**
  En Australie, ce sont les ministères de la santé, du troisième âge, de l'agriculture, des pêches et des forêts qui gèrent ensemble l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux et les humains. Le gouvernement du Commonwealth s'affaire à mettre au point un programme de gestion de la résistance aux antibiotiques axé sur les contrôles réglementaires, la surveillance, la prévention des infections, l'éducation et la recherche (aller à : http://www.health.gov.au/pubs/jetacar.htm).
- **Alliance for Prudent Use of Antibiotiques (APUA)**
  L'APUA publiait récemment un document intitulé « The Need to Improve Antimicrobial Use in Agriculture: Ecological and Human Health Consequences ». Produit par un groupe d'examen scientifique, ce rapport examine l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux et ses effets sur la résistance (aller à : http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/contents/v34nS3.html).
- **Union of Concerned Scientists (UCS)**
  Ce groupe de scientifiques réclame un usage plus restreint des antimicrobiens à des fins agricoles et publiait récemment des estimations sur la quantité d'antimicrobiens utilisés sur le bétail. L'UCS collabore présentement avec des organisations environnementales et de santé publique en vue de réduire le recours aux antimicrobiens chez les animaux servant à l'alimentation (aller à : http://www.ucsusa.org/food_ and_environment/antibiotic_resistance/index.cfm).

Programmes de surveillance

Beaucoup d'organisations nationales et internationales ont pour mission prioritaire de surveiller l'utilisation des antimicrobiens et la résistance aux antimicrobiens. En plus des systèmes et réseaux nationaux, plusieurs programmes ont été établis en ce sens à l'échelle mondiale, y compris les suivants :

- **SENTRY Antimicrobial Surveillance Program**
  (aller à : http://www.ewi.med.uu.nl/enare/)
- **National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS)** (aller à : http://www.cdc.gov/narms/)
- **Système européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (SESRAM)**
  (aller à : http://www.earss.rivm.nl/)
- **European Network for Antimicrobial Resistance and Epidemiology (ENARE)**
  (aller à : http://www.ewi.med.uu.nl/enare/)
- **Global Salm-Surv de l'OMS**
  (aller à : http://www.who.int/salmsurv/en/)
- **The Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP)**
  (aller à : http://www.vetinst.dk/high_uk.asp?page_id=180)
- **Programme intégré de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (PISRA)**
  Au cours des années, le PISRA a mis sur pied plusieurs projets de contrôle axés sur la surveillance de la RAM et sur l'utilisation des antimicrobiens chez les humains et les animaux. Le PISRA regroupe plusieurs partenaires fédéraux, provinciaux et universitaires, y compris Santé Canada. (Pour obtenir d'autres renseignements à ce sujet, communiquer par courriel avec Rebecca_Irwin@hc-sc.gc.ca ou Kathryn_Dore@hc-sc.gc.ca).

@Nota : Voir la version électronique de ce numéro pour consulter l'ensemble des références à : http://www.hc-sc.gc.ca/arad-draa

En réalité

Les spécialistes disent que l'utilisation de produits nettoyants antibactériens est une perte de temps et d'argent. De plus, vous favorisez ainsi la RAM. Il suffit habituellement de frotter comme il faut avec de l'eau chaude et du savon ordinaire pour se débarrasser efficacement de ces microbes. Pour nettoyer plus en profondeur, vous pouvez aussi utiliser un mélange d'eau et de vinaigre ou un peu d'eau de Javel.

L'utilisation des données relatives à la santé au Canada

L'utilisation des données relatives à la santé au Canada *est une chronique régulière du* Bulletin de recherche sur les politiques de santé *dans laquelle on décrit les méthodes utilisées pour analyser et colliger les données sur la santé. Dans le présent numéro, nous avons recours à l'exemple de la gonorrhée pour illustrer en quoi un système de surveillance qui engendre rapidement des données de grande fréquence peut faciliter les prises de décisions relatives aux protocoles de traitement.*

Des décisions fondées sur les données en temps réel

Jaylyn Wong, *Direction de la recherche appliquée et de l'analyse, Direction générale de l'information, de l'analyse et de la connectivité, Santé Canada, et* **Cathy Sevigny**, *Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Santé Canada*

Dans le contexte des politiques publiques, Santé Canada est appelé à prendre beaucoup de décisions quant aux protocoles à suivre pour traiter les maladies. Les données probantes comme celles recueillies grâce aux systèmes de surveillance constituent un aspect essentiel du processus décisionnel. Pour être vraiment efficaces, les systèmes de surveillance doivent générer des données assez fréquemment pour offrir aux décideurs des renseignements à jour quand ces derniers en ont besoin. De plus, les systèmes décisionnels doivent s'adapter rapidement aux données probantes, ce qui suppose des indicateurs clairs et une bonne planification.

Un mot sur la gonorrhée

La gonorrhée, qui vient au deuxième rang parmi les maladies transmises sexuellement (MTS) déclarées au Canada, est causée par une bactérie appelée *Neisseria gonorrhoeae*. Même si le nombre de cas déclarés de gonorrhée a diminué entre 1980 et 1997, le taux d'incidence a remonté une fois de plus entre 1997 et 2001[1]. Non soignée, la gonorrhée peut avoir de graves séquelles chez les femmes, y compris l'endométrite, une affection qui provoque souvent l'infertilité ou une grossesse extra-utérine[2]. Par contre, quand une infection liée à la gonorrhée est diagnostiquée à temps, une simple dose d'antibiotiques suffit à l'enrayer.

Lignes directrices canadiennes en matière de traitement

Les *Lignes directrices canadiennes pour les MTS* de 1998 visent surtout à aider les fournisseurs de soins de première ligne à prévenir, à diagnostiquer et à soigner les MTS au Canada et à faire le suivi qui s'impose[3]. Rédigé par l'ancien Groupe d'experts sur les maladies transmises sexuellement du Laboratoire de lutte contre les maladies (LLCM), ces lignes directrices fournissent de l'information sur la gestion clinique recommandée dans le cas de diverses MTS, y compris la gonorrhée. Elles suggèrent présentement de soigner les personnes atteintes de gonorrhée avec de la ciprofloxacine ou de l'ofloxacine, deux antibiotiques de la famille des fluoroquinolones (FQ)[4].

Même si on recommande habituellement que le taux d'efficacité des régimes de traitement des infections à la gonorrhée se rapproche de 100 pour cent et ne baisse pas en deçà de 95 pour cent, les spécialistes canadiens ont fixé un taux cible de 97 pour cent[1]. Cette approche prudente face au traitement de la gonorrhée s'avère nécessaire, compte tenu des graves répercussions que peut avoir une infection non traitée, y compris la transmission perpétuelle de la maladie et le risque de résistance accrue aux traitements aux antibiotiques.

Depuis qu'on a systématiquement documenté la résistance du *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques de la catégorie des FQ en 1992[5], le phénomène est devenu endémique dans divers coins du monde. À Hong Kong, par exemple, le taux de prévalence des cas de gonorrhée résistante aux FQ a augmenté de 3,3 pour cent en 1993 à 49 pour cent en 1998. Dans d'autres pays, comme la Corée, le Cambodge et les Philippines, le taux de prévalence dépasse 50 pour cent. Même si ce type de gonorrhée est plus fréquent en Asie orientale, des cas ont été identifiés dans toutes les régions du monde, y compris au Canada[1,6-10].

Contrôle et mesure de la résistance

Au Canada, on a recours à des méthodes de surveillance pour contrôler la prévalence des souches résistantes. Par conséquent, on a accès à des données à jour sur les types d'antibiotiques à prescrire pour soigner la gonorrhée. Puisque la gonorrhée a été désignée comme une maladie « déclarable », les médecins ou les laboratoires (selon les compétences) ont l'obligation de rapporter tous les cas diagnostiqués à leur bureau de santé local.

Il arrive souvent que les médecins prescrivent des traitements aux patients atteints de gonorrhée avant de savoir si les souches bactériennes en cause sont résistantes aux antibiotiques prescrits. La plupart du temps, lorsque les cultures confirment la présence de gonorrhée, des isolats sont expédiés à un laboratoire provincial pour subir des épreuves de susceptibilité à divers antibiotiques, y compris la ciprofloxacine et l'ofloxacine[11]. Si les isolats manifestent une susceptibilité réduite à un ou plusieurs antibiotiques, on les expédie au Laboratoire national des MTS à Winnipeg

pour leur faire subir d'autres épreuves[1]. On remet également ces résultats au médecin qui a rédigé l'ordonnance pour lui donner la chance de prescrire un autre remède, au besoin.

La figure 1 illustre la prévalence croissante de résistance complète à la ciprofloxacine de la *N. gonorrhoeae* établie sur une base annuelle. Entre 1991 et 2001, la résistance a augmenté plus de 200 fois, passant de 0,01 pour cent à 2,4 pour cent[12].

Figure 1 : Pourcentage d'isolats de *Neisseria gonorrhoeae* mis à l'épreuve au Canada et résistants à la ciprofloxacine, 1991–2001

Alors qu'on associait les premiers cas de résistance aux FQ aux voyages en Asie, les données de voyage ne sont pas systématiquement recueillies et déclarées au Canada et ne font pas partie du dossier médical du patient. Par conséquent, il est difficile d'établir, au Canada, quelle portion de la résistance aux FQ est associée aux voyages à l'étranger.

Enjeux de santé publique

L'exemple de la gonorrhée met en lumière d'importants enjeux de santé publique liés à la prévalence croissante de la résistance à la ciprofloxacine au Canada. Une préoccupation majeure tient au fait que les options de traitement des personnes atteintes de gonorrhée pourraient devenir de plus en plus restreintes, sans compter la possibilité de transmission continuelle de la résistance résultant en une hausse rapide des cas de gonorrhée résistante aux FQ.

Puisqu'il permet d'identifier les personnes avec des souches résistantes de gonorrhée, un système de surveillance produisant des données **en temps réel** peut s'avérer fort utile pour ralentir la progression de la résistance. Les contacts peuvent alors être traités de manière prophylactique avec les médicaments qui conviennent. Ce système de surveillance est jugé essentiel pour établir quand recourir à des mesures de santé publique plus intenses pour bloquer la propagation de souches résistantes de gonorrhée. Cependant, les nouvelles méthodes de détection de la *N. gonorrhoeae* fondées sur l'ADN ne permettent pas de mener des épreuves de susceptibilité. À moins que les sites sentinelles continuent de procéder à des examens de cultures, l'aptitude du système à surveiller les tendances des souches résistantes aux antibiotiques pourrait être affaiblie.

Des mesures coordonnées au plan des politiques

Maintenant qu'il se situe à 2,4 pour cent, le taux actuel de prévalence de la résistance à la ciprofloxacine approche le point critique de 3 pour cent. Santé Canada surveille de près la situation pour être en mesure d'agir rapidement au fur et à mesure que l'on obtiendra de nouvelles données. Si le taux de prévalence excède le point limite de 3 pour cent, on ne recommandera plus le recours aux traitements aux fluoroquinolones pour soigner la gonorrhée en raison du risque d'échec accru du traitement (efficacité inférieure à 97 pour cent). En plus des autres méthodes utilisées pour renseigner les médecins qui assurent les soins de première ligne, Santé Canada aimerait émettre un avertissement national à l'effet que la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones ne devraient pas servir au traitement de la gonorrhée. Cet avis serait expédié à tous les directeurs des MTS des provinces et territoires pour qu'ils en fassent part à leurs médecins praticiens et à leurs bureaux de santé locaux.

Même si les fluoroquinolones s'avèrent toujours efficaces pour soigner la plupart des cas de gonorrhée, Santé Canada recommande présentement de les éviter si le patient s'est récemment rendu dans une région où la résistance aux FQ a pris des dimensions endémiques. De plus, puisqu'on sait que la résistance aux FQ varie d'une région à l'autre du pays, le ministère recommande de ne pas prescrire de fluoroquinolones quand le taux de prévalence de la résistance est supérieur à 3 pour cent[1]. En 2003-2004, un comité d'experts examinera attentivement les Lignes directrices canadiennes sur les MTS de 1998 dans l'optique de les réviser et d'y intégrer toute nouvelle recommandation concernant le protocole de traitement de la gonorrhée.

Conclusion

Cet exemple servait à décrire un système de surveillance qui produit des données en temps réel et qui permet d'établir la nature des protocoles de traitement de la gonorrhée. La mise sur pied d'autres systèmes de surveillance en temps réel du genre peut rendre service à bien d'autres systèmes décisionnels, qu'ils visent la résistance aux antimicrobiens ou d'autres grands enjeux de santé.

@Nota : Voir la version électronique de ce numéro pour consulter l'ensemble des références à : http://www.hc-sc.gc.ca/arad-draa

Nouvelles notables

Nouvelles notables ***est une chronique régulière du* Bulletin de recherche sur les politiques de santé** ***qui met en lumière les « nouveautés » dans le domaine de la recherche sur les politiques de santé.***

Programme de recherche sur les politiques de santé de Santé Canada

Par suite du transfert du Programme national de recherche et de développement en matière de santé (PNRDS) de Santé Canada aux Instituts canadiens de recherche en santé du Canada (IRSC) en 2001, on a établi le Programme de recherche sur les politiques de santé (PRPS) dans le but de financer la recherche extra-muros révisée par les pairs, d'enrichir la base de données probantes et d'aider le ministère à prendre des décisions éclairées en matière de politiques.

Le PRPS est un programme de contributions géré par la Division de la gestion et de la dissémination de la recherche (DGDR), Direction de la recherche appliquée et de l'analyse, Direction générale de l'information, de l'analyse et de la connectivité. Ses principes directeurs se fondent sur la pertinence des politiques ministérielles, le mérite scientifique, la pertinence et la complémentarité avec d'autres programmes de financement fédéraux et un processus de sélection équitable et transparent.

Le PRPS finance une gamme d'initiatives, y compris des projets de recherche (recherche primaire, secondaire et de synthèse); des ateliers et des séminaires (comme des ateliers consensuels sur les grands enjeux des politiques); des contributions au développement (y compris des méthodologies de recherche sur les politiques ou des transferts de savoir); et des partenariats fédéraux, provinciaux et territoriaux pour concrétiser les ententes intergouvernementales visant à financer des recherches qui ont un impact sur le plan national.

Il existe cinq étapes clés qui permettent de transformer les enjeux politiques en résultats de recherche :

- **Choisir un enjeu politique pertinent**
  Le Groupe de travail sur la recherche en politiques (GTRP) identifie les grands thèmes de la recherche ministérielle axée sur les enjeux politiques. Une fois par année, la DGDR demande aux directions générales du ministère de lui soumettre des « documents contextuels » qui décrivent des enjeux politiques spécifiques correspondant aux grands thèmes prioritaires. Lorsqu'un enjeu politique affecte plus d'une direction, la DGDR encourage les directions à collaborer au niveau du document contextuel. Le GTRP classe ces documents selon leur faisabilité et les priorités nationales.
- **Préparer des demandes de propositions (DP) ou des demandes de lettres d'intention (DLI)**
  La DGDR collabore avec les responsables des politiques ministérielles pour mettre au point des DP et des DLI, compte tenu des documents contextuels qui se sont les mieux classés.
- **Examiner et approuver les propositions**
  La DGDR examine les lettres d'intention et les propositions pour s'assurer qu'elles respectent les critères d'admissibilité. On classe ensuite les soumissions selon leur mérite scientifique et leur contenu politique. Il revient au ministère d'approuver les demandes qui ont été retenues. Il faut compter de 8 à 12 mois environ entre la date d'affichage de la demande de propositions sur le site Web et la date d'octroi de la subvention au projet.
- **Gérer les contributions**
  Les projets, les ateliers et les séminaires financés sont gérés par le personnel du PRPS. Tout au cours du processus de recherche, des personnes-ressources en politiques de la direction sont disponibles pour conseiller les chercheurs sur divers aspects politiques des projets.
- **Faire connaître les résultats**
  Avec l'aide des personnes-ressources en politiques de la direction, la DGDR distribue les résultats de la recherche aux décideurs concernés et aux autres parties intéressées.

Cinq étapes clés

Choisir un enjeu politique pertinent

Préparer des demandes de propositions (DP) ou des demandes de lettres d'intention (DLI)

Examiner et approuver les propositions

Gérer les contributions

Faire connaître les résultats

À ce jour, 15 DP et DLI ont été rédigées et affichées sur le site Web de la DRAA à : http://www.hc-sc.gc.ca/iacb-dgiac/arad-draa/francais/dgdr/prpsindex.html. Les demandes portent sur un large éventail de sujets, y compris les changements climatiques, l'efficacité des drogues, la santé des migrants, les risques pour la santé des Canadiens, des approches intégrées en prévention des maladies chroniques, l'effet sur la santé des changements économiques, la régie et la sécurité des patients.

Le processus d'appels d'offres pour 2003-2004 pour obtenir des documents contextuels est présentement en cours. Tout au long de l'été et de l'automne

de 2003, les enjeux politiques les plus pertinents seront convertis en DP et en DLI. Pour obtenir d'autres renseignements à ce sujet, prière de communiquer avec la DGDR à l'adresse électronique suivante : RMDDinfo@hc-sc.gc.ca

Initiative sur la salubrité des aliments et de l'eau : contamination microbienne des aliments et de l'eau et résistance aux antimicrobiens dans la chaîne alimentaire

L'Institut des maladies infectieuses et immunitaires de l'IRSC a joué un rôle de premier plan dans la création de la Coalition nationale pour la salubrité des aliments et de l'eau, qui réunit des représentants de nombreux groupes d'intervenants clés et d'importants bailleurs de fonds qui s'intéressent à la recherche dans ce domaine. Cette coalition vise à bâtir un programme national de recherche coordonné axé sur la contamination microbienne des aliments et de l'eau et sur la résistance aux antimicrobiens dans la chaîne alimentaire.

L'IRSC sollicite présentement des soumissions en vue de produire un cadre de coordination de la recherche au Canada. Ce cadre intégrera les ressources et l'expertise de chercheurs, d'intervenants et partenaires, et d'instances qui utilisent cette recherche, comme les décideurs, les gestionnaires de programmes et les praticiens de santé publique. Pour aider à activer ce processus, on établira ou élargira des équipes de recherche formées, entre autres, de scientifiques des ministères fédéraux et des universités, et on leur demandera de se pencher sur des secteurs de recherche particuliers. L'un des objectifs du projet consiste à établir des liens directs entre la recherche agricole et environnementale et les résultats de santé. Pour en savoir plus à ce sujet, aller à : http://www.cihr-irsc.gc.ca/index_f.shtml

Forum de recherche de Santé Canada : De la science à la politique

Tenu en 2002, le *Forum de recherche de Santé Canada : De la science à la politique* constituait la première conférence nationale sur la recherche organisée par Santé Canada à l'intention de ses propres membres. Le Forum abordait trois grands thèmes, soit la génomique et la santé; la santé des enfants; ainsi que les contaminants dans les aliments, l'eau et l'air. Pour consulter le rapport sommaire des délibérations, aller à : http://www.hc-sc.gc.ca/ocs-besc/french/forum.html

Dans le sillon du Forum de 2002, le Bureau de l'expert scientifique en chef parraine une deuxième conférence de recherche ministérielle qui se déroulera les 20 et 21 octobre 2003. Le *Forum de recherche de Santé Canada : De la science à la politique* de cette année s'intéressera au phénomène de continuum entre la science et la politique dans les secteurs suivants :

- la santé des populations vulnérables
- la santé mentale, les neurosciences et la dépendance
- les nouvelles menaces à la santé publique
- l'évaluation des risques pour la santé et la réglementation

Le Forum offrira aux collectivités scientifiques et politiques de Santé Canada une tribune commune où discuter des orientations novatrices en recherche et du rôle des sciences gouvernementales dans l'adoption de politiques éclairées. Le Forum pourra accueillir tous les employés de Santé Canada qui sont en mesure d'utiliser la base de données scientifiques et de recherche du ministère (à laquelle on peut accéder par le biais de la Passerelle en Lotus Notes) pour se familiariser avec tous les aspects du Forum. (Pour en savoir plus à ce sujet, faire parvenir un courriel à : Health_Canada_Research_Forum@hc-sc.gc.ca)

Projet sur les indicateurs de santé des femmes

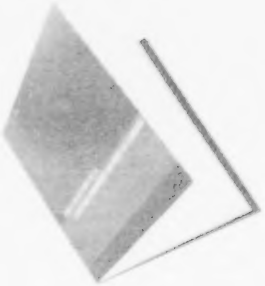
Le projet sur les indicateurs de santé des femmes servira à compiler des renseignements de base dans une optique de surveillance et de politique pour mieux répondre aux besoins de santé variés des femmes. Le projet vise les objectifs suivants :

- aider les décideurs de Santé Canada à mieux surveiller la santé des femmes;
- faciliter la collecte de données appropriées et constantes sur les indicateurs fondés sur le sexe;
- prévoir un transfert des connaissances vers les décideurs, les intervenants et le public.

Ce projet, qui tient compte des grands engagements et des orientations stratégiques formulés par le Bureau pour la santé des femmes de Santé Canada dans le cadre de la Stratégie sur la santé des femmes (1999) du ministère, fait également suite à la Politique sur l'analyse comparative entre les sexes de Santé Canada (2000), qui exige l'intégration des analyses comparatives entre les sexes à toutes les politiques et à tous les programmes du ministère. Pour obtenir plus de détails à ce sujet, aller à : http://www.hc-sc.gc.ca/francais/femmes/index.htm

Statistiques sur la santé des Premières nations

La Direction de la santé des Premières nations et des Inuits de Santé Canada a publié un profil statistique qui trace un tableau de l'état de santé et des conditions qui affectent la santé des membres des Premières nations dans



les réserves canadiennes. Pour ce faire, on a comparé les données de 1999 sur l'immunisation des membres des Premières nations, la santé périnatale, la mortalité et les maladies transmissibles avec les données applicables à l'ensemble de la population canadienne. Le rapport présente également un nombre limité de statistiques sur d'autres facteurs pertinents à la santé comme les conditions de logement et la qualité de l'eau. Ce profil statistique, qui constitue le premier volet d'une série de publications périodiques sur la santé, vise à améliorer la santé des membres des Premières nations en fournissant des renseignements pertinents aux professionnels de la santé, aux chercheurs, aux meneurs communautaires et aux décideurs. Pour obtenir de plus amples renseignements à ce sujet, faire parvenir un courriel à : fnihb_stats@hc-sc.gc.ca. Pour consulter le rapport, aller à : http://www.hc-sc.gc.ca/dgspni/ppas/ias/publications/profil_statistique.htm

Un outil pour l'analyse comparative entre les sexes

Le Bureau pour la santé des femmes de Santé Canada a mis au point un nouvel outil de développement des capacités en analyse comparative entre les sexes (ACS) qui intéressera à la fois les novices et les personnes familières avec l'ACS. *Exploration des concepts liés à la santé et au sexe social* aborde les différences entre les sexes et discute de l'intégration de l'ACS dans un cadre décisionnel. L'outil présente des études de cas qui illustrent en quoi l'ACS peut aider à produire un tableau plus clair du contexte de vie des hommes et des femmes et rehausser les politiques et programmes. Il fait aussi valoir divers enjeux à prendre en compte en matière de recherche, de politiques et de planification. Ce document sera publié à l'été 2003 (surveillez le site : http://www.hc-sc.gc.ca/francais/femmes); pour obtenir une copie sur papier, prière de joindre le Centre de ressources du Bureau pour la santé des femmes au (613) 946-7213.

Série de documents de travail de Santé Canada

La *Série de documents de travail en matière de recherche sur les politiques de santé* (SDT) est produite par la Direction de la recherche appliquée et de l'analyse. Elle s'inscrit dans un programme de dissémination de la recherche plus global qui favorise le transfert et l'application du savoir produit par Santé Canada ou à sa demande. En plus de mettre en évidence d'importantes recherches dans le domaine, la SDT enrichit les activités de communication liées à la recherche sur les politiques de santé engagées par le ministère, y compris le *Bulletin de recherche sur les politiques de santé*, une *série de séminaires consacrés à la recherche sur les politiques* et divers ateliers. Cinq documents de travail ont été produits récemment :

- *Nouvelles considérations sur l'analyse empirique des dépenses de santé au Canada : 1966-1998*
- *Le secteur bénévole de la santé : Regards sur l'avenir de la recherche et des politiques canadiennes de la santé : Partie 1*
- *Le secteur bénévole de la santé : Regards sur l'avenir de la recherche et des politiques canadiennes de la santé : Partie 2*
- *Le capital social comme déterminant de la santé : Comment le définir?*
- *Le capital social comme déterminant de la santé : Comment le mesurer?*

Tous ces documents de travail sont disponibles à : http://www.hc-sc.gc.ca/iacb-dgiac/arad-draa/francais/dgdr/wpapers/fpapindex.html

En réalité

Les vétérinaires, de même que les nutritionnistes qui se spécialisent dans les animaux destinés à l'alimentation, sont les personnes les mieux placées pour déterminer s'il y a lieu ou non d'ajouter un antimicrobien et, le cas échéant, quel type. Il est essentiel de respecter à la lettre des directives du vétérinaire pour faire un usage avisé et sécuritaire des antimicrobiens. En outre, il importe de suivre des cours sur les médicaments pour le bétail dans les endroits où ces derniers sont offerts, et de s'en tenir aux lignes directrices des programmes d'assurance de la qualité des produits.

Faites une croix sur votre calendrier

Quoi	Quand	Thème
Global Health Economics: Bridging Research and Reforms	15 au 18 juin 2003 San Francisco (Californie) http://www.healtheconomics.org/cgi-ibin/WebObjects/IheaConference	La mondialisation et l'urgence croissante de produire et transférer des données sur les dimensions économiques de la santé et des analyses de politiques soignées.
Improving Outcomes Through Health Technology Assessment	22 au 25 juin 2003 Canmore (Alberta) http://www.istahc2003.org/	Pleins feux sur l'identification des domaines d'évaluation, le perfectionnement des méthodes d'évaluation et l'application des données probantes.
Conference on Health and Economic Policy	27 au 28 juin 2003 Munich (Allemagne) http://www.cesifo.de/	Le rôle de la santé face à la pauvreté, l'impact des politiques publiques sur la santé, la prévision de l'offre et de la demande en santé, les enjeux démographiques d'une population vieillissante et leur incidence sur les politiques.
7th International Child and Youth Care Conference: Promise into Practice	20 au 23 août 2003 Victoria (Colombie-Britannique) http://www.promiseintopractice.ca	Entre autres sujets abordés : le professionnalisme, la diversité culturelle et humaine, le développement humain appliqué, les relations et la communication, et les méthodes de pratique développementale.
Conférence des utilisateurs des données statistiques de la santé 2003	7 au 9 septembre 2003 Ottawa (Ontario) http://www.statcan.ca/francais/services/workshops_f.htm	Sources d'information, qualité des données, analyse et diffusion des données
9th International Conference on the Scientific Basis of Health Services	20 au 23 septembre 2003 Washington (D.C.) http://www.icsbhs.org/	Des stratégies pour mieux structurer la recherche sur les services de santé, le recours aux données probantes pour améliorer la pratique clinique, la gestion des services de santé, l'élaboration des politiques et l'allègement du fardeau qu'imposent certaines maladies.
Conférence sur la santé mentale et la dépendance	28 septembre au 1er octobre 2003 Niagara Falls (Ontario) http://www.ontario.cmha.ca/content/inside_cmha/conferences/making_gains.asp	Pleins feux sur le progrès : Recherche, rétablissement, renouvellement
International Conference on Health Policy Research	17 au 19 octobre 2003 Chicago (Illinois) http://www.amstatonline.org/sections/hpss/ichpr.htm	Un survol des questions méthodologiques sous l'angle des services de santé et des résultats de la recherche.
10e Conférence canadienne sur la santé internationale « Le droit à la santé : Influencer l'agenda mondial »	26 au 29 octobre 2003 Ottawa (Ontario) http://www.csih.org/csihindex_f.html	Des échanges qui permettent d'établir en quoi la recherche, la revendication et l'action déterminent notre avenir.
Conférence canadienne sur la santé publique et la lutte contre le terrorisme	29 octobre au 1er novembre 2003 Toronto (Ontario) http://www.cpha.ca/english/conf/bio-terr/bio-an_e.htm	Un forum ouvert qui favorise la discussion, ainsi que la transmission et le partage de l'information et l'examen d'autres mesures axées sur la santé publique et le bioterrorisme.
Conférence canadienne sur la prévention des traumatismes 2003	23 au 25 novembre 2003 Ottawa (Ontario) http://www.safekidscanada.com/CIPC/defaultFR.html	Partant de la conférence nationale de Kananaskis de l'an 2000, cette conférence s'intéresse particulièrement à la prévention des traumatismes non intentionnels, de la violence et du suicide.

Références

Références pour « La résistance aux antimicrobiens : De quoi s'agit-il? » (p. 6)

1. Krasner, R.I. *The Microbial Challenge: The Human Microbe Interaction*, New York : ASM Press, 2002.
2. Hooper, D.C. Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones, *Clinical Infectious Disease, 31 (Suppl 2)*, 2000, p. S24-S28.
3. Liebert, C.A., R.M. Hall et A.O. Summers. Transposon Tn21, flagship of the floating genome, *Microbiology and Molecular Biology Reviews, 63*, 2000, p. 507-522.
4. Steinmoen, H., E. Knutsen et L.S. Håvarstein. Induction of natural competence in Streptococcus pneumoniae triggers lysis and DNA release from a subfraction of the cell population, *Proceedings of the National Academy of Sciences, 99*, 2002, p. 7681-7686.
5. Acar, J. et B. Rostel. Antimicrobial resistance: An overview. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 20(3)*, 2001, p. 797-810.
6. Voss, A. et A.F. Widmer. No time for handwashing!? Handwashing versus alcoholic rub: Can we afford 100% compliance?, *Infection Control and Hospital Epidemiology, 18*, 1997, p. 205-208.
7. Pittet, D., S. Hugonnet, S. Harbarth, P. Mourouga, V. Sauvan, S. Touveneau *et al.* Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene, *Lancet, 356*, 2000, p. 1307-1312.
8. Schweizer, H. Triclosan: A widely used biocide and its link to antibiotics, *Federation of European Microbiological Societies, 202*, 2001, p. 1-7.
9. Linton, A.H. Antimicrobial resistance: The present situation reviewed, *Veterinary Record: Journal of the British Veterinary Association, 100(17)*, 1997, p. 354-360.

Références pour « La RAM : Un enjeu de santé humaine aux dimensions planétaires » (p. 10)

1. Wall, P.G., D. Morgan, K. Lamden *et al.* A case control study of infection with an epidemic strain of multiresistant Salmonella typhimurium DT104 in England and Wales, *Community Disease Report, 4*, 1994, p. R130-R135.
2. Helms, M., P. Vastrup, P. Gerner-Smidt et K. Mølbak. Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant Salmonella Typhimurium. *Emergency Infectious Disease, 8*, 2002, p. 490-495.
3. Anonyme. The cost of antibiotic resistance: Effect of resistance among Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumanni and Pseudomonas aeruginosa on length of hospital stay, *Infection Control and Hospital Epidemiology, 25(2)*, 2002, p. 106-108.
4. Fridkin, S.K. Vancomycin-intermediate and -resistant Staphylococcus aureus: What the infectious disease specialist needs to know, *Clinical Infectious Disease, 32*, 2001, p. 108-115.
5. Gardam, M.A. Is methicillin-resistant Staphylococcus aureus an emerging community pathogen? A review of the literature, *Journal canadien des maladies infectieuses, 11(4)*, 2000, p. 202-211.
6. Marchese, A., G.C. Schito et E.A. Debbia. Evolution of antibiotic resistance in gram-positive pathogens, *Journal of Chemotherapy, 12(6)*, 2000, p. 459-462.
7. Centers for Disease Control (CDC). Public health dispatch: vancomycin-resistant Staphylococcus aureus — Pennsylvania, *Morbidity and Mortality Weekly Report, 51(40)*, 2002, p. 902.
8. Berns, J.S. Infection with antimicrobial-resistant microorganisms in dialysis patients, *Seminars in Dialysis, 16(1)*, 2003, p. 30-37.
9. Conly, J. Antimicrobial resistance in Canada, *Journal de l'Association médicale canadienne, 167*, 2002, p. 885-891.
10. Austin, D.J., K.G. Kristinsson et R.M. Anderson. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 96(3)*, 1999, p. 1152-1156.
11. IMS HEALTH Canada. *La consommation d'antibiotiques baisse alors que débute la saison 2000 de la grippe*, extrait le 23 janvier 2003 de http://www.imshealthcanada.com/htmen/4_2_1_26.htm
12. IMS HEALTH Canada et le Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques. *Tendances de prescription d'antibiotique au Canada*, extrait le 23 janvier 2003 de http://www.ccar-ccra.org
13. Santé Canada et le Conseil canadien d'épidémiologistes hospitaliers. [Section des infections nosocomiales et professionnelles, sommaire sur la SARM], données non publiées, 2002.
14. Campbell, G.D. et R. Silberman. Drug-resistant Streptococcus pneumoniae, *Clinical Infectious Disease, 26*, 1998, p. 1188-1195.
15. Simor, A.E., M. Louie et D.E. Low. Canadian national survey of prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae, *Canadian Bacterial Surveillance Network, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 40*, 1996, p. 2190-2193.
16. Low, D. Decreasing penicillin and macrolide resistance in Canada: Who's driving whom?, *Canadian Bacterial Surveillance Network Newsletter*, décembre 1999, p. 1-2.
17. Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques. Antimicrobial resistance: A deadly burden no country can afford to ignore, *Journal canadien des maladies infectieuses, 14(1)*, 2002, p. 1-4.

18. Santé Canada. Le contrôle de la résistance aux antimicrobiens : Plan d'action intégré pour la population canadienne, *Relevé des maladies transmissibles au Canada, 23S7*, 1997, p. 1-32.

19. Coast, J., R.D. Smith et M.R. Millar. An economic perspective on policy to reduce antimicrobial resistance, *Social Science and Medicine, 46(1)*, 1998, p. 29-38.

20. Shales, D.M., D.N. Gerding, J.F. John et al. Society for Healthcare Epidemiology of America et Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the prevention of antimicrobial resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals, *Clinical Infectious Disease, 25*, 1997, p. 584-599.

21. Riley, L.W., M.L. Cohen, J.E. Seals *et al.* Importance of host factors in human salmonellosis caused by multiresistant strains of Salmonella, *Journal canadien des maladies infectieuses, 149*, 1984, p. 878-883.

22. Hargrett-Bean, N.T., A.T. Pavia et R.V. Tauxe. Salmonella isolates from humans in the United States, 1984-1986, *Morbidity and Mortality Weekly Report, 37*, 1988, p. 25-31.

23. Levine, W.C., J.W. Buehler, N.H. Bean et R.V. Tauxe. Epidemiology of nontyphoidal Salmonella bacteria during the human immunodeficiency virus epidemic, *Journal canadien des maladies infectieuses, 164*, 1991, p. 81-87.

24. Klare, I., D. Badstübner, C. Konstabel, G. Böhme, H. Claus et W. Witte. Decreased incidence of vanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry, *Microbial Drug Resistance, 5*, 1999, p. 45-52.

25. Centers for Disease Control (CDC). Nosocomial enterococci resistant to vancomycin — United States, 1989-1993, *Morbidity and Mortality Weekly Report, 42*, 1993, p. 597-599.

26. Cody, S.H., S.L. Abbott, A.A. Marfin *et al.* Two outbreaks of multidrug-resistant Salmonella serotype Typhimurium DT104 infections linked to raw-milk cheese in Northern California, *Journal of the American Medical Association, 281*, 1999, p. 1805-1810.

27. West, A.M., S.W. Martin, S.A. McEwen, R.C. Clarke et S.E. Tamblyn. Factors associated with the presence of Salmonella spp. in dairy farm families in Southwestern Ontario, *Revue canadienne de santé publique, 79*, 1988, p. 119-123.

28. Centers for Disease Control (CDC). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance, *Infection Control and Hospital Epidemiology, 16*, 1995, p. 105-113.

29. Bager, F., F.M. Aarestrup, M. Madsen et H.C. Wegener. Glycopeptide resistance in Enterococcus faecium from broilers and pigs following discontinued use of avoparcin, *Microbial Drug Resistance, 5*, 1999, p. 53-56.

30. Aubry-Damon, H., P. Legrand, C. Brun-Buisson, A. Astier, C.-J. Soussy et R. Leclercq. Reemergence of gentamicin-susceptible strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Roles of an infection control program and changes in aminoglycoside use, *Clinical Infectious Disease, 25*, 1997, p. 647-653.

31. Santé Canada. Lignes directrices sur le contrôle des infections, Pratiques de base et précautions additionnelles visant à prévenir la transmission des infections dans les établissements de santé, *Relevé des maladies transmissibles au Canada, 25S4*, 1999, p. 1-142.

Références pour « L'utilisation des antimicrobiens et la résistance chez les animaux » (p. 16)

1. Santé Canada. (2002). *Comité consultatif d'experts sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences sur la résistance et la santé humaine, L'utilisation au Canada d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation : Les conséquences pour la résistance et la santé humaine*, 2002 (affiché à : http://www.hc-sc.gc.ca/vetdrugs-medsvet/amr/f_policy_dev.html).

2. McEwen, S.A. et P. Fedorka-Cray. Antimicrobial use and resistance in animals, *Clinical Infectious Disease, 34 (Suppl)*, 2002, p. S93-S106.

3. Ministère de la santé du Royaume-Uni. *The path of least resistance. Main report of the Standing Medical Advisory Committee, Sub-Group on Antimicrobial Resistance*, Londres, Angleterre : auteur, 1998.

4. Commonwealth d'Australie, Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR). (1999). *The use of antibiotic in food-producing animals: Antibiotic-resistant bacteria in animals and humans*, 1999, extrait le 26 janvier 2003 de http://www.health.gov.au/pubs/jetacar.htm

5. Barza, M. Potential mechanisms of increased disease in humans from antimicrobial resistance in food animals, *Clinical Infectious Disease, 34 (Suppl 3)*, 1er juin 2002, p. S123-S125.

6. Swartz, M.N. Human diseases caused by foodborne pathogens of animal origin, *Clinical Infectious Disease, 34 (Suppl 3)*, 2002, p. S111–S122.

7. Bager, F. (éditeur). DANMAP 2001, DANMAP, Danish Zoonosis Centre, Danish Veterinary Laboratory, bulowsvej 27 DK-1790. Copenhague, Danemark, 2002, extrait le 26 janvier 2003 de http://www.vetinst.dk/

8. Association canadienne des médecins vétérinaires. *L'administration judicieuse des antimicrobiens aux animaux*, juillet 1999, extrait le 26 janvier 2003 de http://www.veterinairesaucanada.net/pdfFiles/AMRGuidelines.pdf

Références pour « Établir une base de données probantes sur la résistance aux antimicrobiens » (p. 20)

1. O'Brien, T.F. Emergence, spread, and environmental effect of antimicrobial resistance: How use of an antimicrobial anywhere can increase resistance to any antimicrobial anywhere else, *Clinical Infectious Diseases, 34 (Suppl 3)*, 2002, p. S78-S84.

2. Murray, P.R., K.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi et M.A. Pfaller. Enterococcus and other gram-positive cocci, dans *Medical Microbiology* (3e édition), p. 40-55, St. Louis (Missouri) : Mosby, 1998.

3. Murray, B.E. New aspects of antimicrobial resistance and the resulting therapeutic dilemmas, *Journal canadien des maladies infectieuses, 163*, 1991, p. 1185-1194.

4. Endtz, H.P., N. Van den Braak, A. Verbrugh et A. Van Belkum. Vancomycin resistance: *Status quo* and *quo vadis*, *European Journal of Clinical Microbiological Infectious Disease, 18*, 1999, p. 683-690.

5. Wegener, H.C., F.M. Aarestrup, L.B. Jensen, A.M. Hammerum et F. Bager. Use of antimicrobial growth promoters in food animals and Enterococcus faecium resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe, *Emerging Infectious Diseases, 5*, 1999, p. 329-335.

6. Sørensen, T.L, M. Blom, D.L. Monnnet, N. Frimodt-Møller, R.L. Poulsen et F. Espersen. Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant Enterococcus faecium from chicken and pork, *New England Journal of Medicine, 345*, 2001, p. 1161.

7. Mead, P.S., L. Slutsker, V. Dietz, L.F. McCaig, J.S. Bresee, C. Shapiro *et al.* Food-related illness and death in the United States, *Emerging Infectious Diseases, 5*, 1999, p. 607.

8. Halperin, W., E.L. Baker et R.R. Monson (éditeurs). *Public Health Surveillance*, New York : Van Nostrand Reinhold, 1992.

9. Committee on Human Health Risk Assessment of Using Subtherapeutic Antibiotics in Animal Feeds, Institute of Medicine, Division of Health Promotion and Disease Prevention. *Human health risk with subtherapeutic use of penicillin or tetracyclines in animal feed*, Washington (D.C.) : National Academy Press, 1989.

10. Harrison, P.F. et J. Ledberg. *Antimicrobial Resistance: Issues and Options: Workshop Report*, Washington (D.C.) : National Academy Press, 1998.

11. Dowell, S.F. et B. Schwartz. Resistant pneumococci: protecting patients through judicious use of antibiotics, *American Family Physician, 55*, 1997, p. 1647-1654.

12. Cuff, W.R., R. Ahmed, D.L. Woodward, C.G. Clark et F.G. Rogers. *Pathogènes entériques identifiés au Canada — Rapport annuel 1998*, Winnipeg (Manitoba) : Laboratoire national pour les pathogènes entériques, Santé Canada, 2000.

13. Poppe, C., M. Ayroud, G. Ollis, M. Chirino-Trejo, N. Smart, S. Quessy *et al.* Trends in antimicrobial resistance of Salmonella isolated from animals, food of animal origin, and the environment of animal production in Canada, 1994-1997, *Microbial Drug Resistance, 7(2)*, 2001, p. 197-212.

14. National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS). *Annual Veterinary Isolates Data 1997-2002: Percent resistance by animal species and source*, 2003, extrait le 26 mars 2003 de http://www.arru.saa.ars.usda.gov/narms/narms.htm

15. Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring Programme (DANMAP). *DANMAP 2001 — Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in food animals, foods and humans in Denmark* (ISSN N° 1600-2032), Copenhague, Danemark : DANMAP, 2002.

16. Organisation mondiale de la santé. *Stratégie mondiale pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens*, Direction des maladies transmissibles : Surveillance et action de l'OMS, Suisse : Organisation mondiale de la santé, 2001.

17. Organisation mondiale de la santé. *Recommandations finales*, WHO Consultation on the Monitoring of Antimicrobial Usage in Food Animals for the Protection of Human Health, Oslo, Norvège, du 10 au 13 septembre 2001.

18. Comité consultatif sur l'usage d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine. *Utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation : Les conséquences sur la résistance et la santé humaine, Rapport à Santé Canada*, juin 2002.

19. Conly, J., S. Paton, K. Forward, R. Irwin, C. Barry et A. Phillips. Reduction in oral antimicrobial consumption in Canada, dans *Abstracts — 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Toronto (Ontario), 17 au 20 septembre 2000.

20. IMS Health et le Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques. *Antibiotic prescribing trends in Canada*, extrait le 10 mars 2003 de http://www.ccar-ccra.org/powerpoint/CCAR_PrescribingTrends_May2002.ppt

21. Reid-Smith, R.J., C.A. Bair, E. Sifton, R.J. Irwin et S.A. McEwen. *Monitoring antimicrobial use in Canadian food animal agriculture*, présentation et synthèse soumise lors de la consultation de l'OMS sur le contrôle de l'usage des antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation pour protéger la santé humaine, Norvège, 10 au 13 septembre 2001.

22. Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring (SVARM). *SVARM 2001* (ISSN N° 1650-6332), Uppsala, Suède : National Veterinary Institute, 2002.

23. NORM/NORM-VET 2000. *Consumption of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway* (ISSN N° 1502-2307), Tromso/Olso, Norvège : NORM/NORM-VET, 2001.

24. Mann, E., P. Michel, R. Irwin, M. Litt, B.J. McEwen, J. Odumeru *et al. Animal health and food safety surveillance for human health benefit*, étude présentée à l'occasion de la réunion de 20e anniversaire de la Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine, Cambridge, Angleterre, 3 au 5 avril 2002.

Références pour « De la science aux politiques » (p. 25)

1. Organisation mondiale de la santé. *Stratégie mondiale pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens*, 2001, extrait le 19 novembre 2002 de http://www.who.int/emc/amr_interventions.htm

2. Wegener, H.C., F.M. Aarestrup, L.B. Jensen, A.M. Hammerum et F. Bager. Use of antimicrobial growth promoters in food animals and Enterococcus faecium resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe, *Emerging Infectious Diseases, 5*, 1999, p. 329-335.

3. Salisbury J.G., T.J. Nicholls, A.M. Lammerding, J. Turnidge et M.J. Nunn. A risk analysis framework for long term management of antibiotic resistance in food-producing animals, *International Journal of Antimicrobial Agents, 20*, 2002, p. 153-164.

4. Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques. *Antimicrobial Resistance: A Deadly Burden No Country Can Afford to Ignore*, précis d'un rapport soumis par David Birnbaum au Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques, 2002.

5. Santé Canada. *Rapport du Comité consultatif d'experts sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences sur la résistance et la santé humaine*, 2002, extrait le 19 novembre 2002 de http://www.hc-sc.gc.ca/vetdrugs-medsvet/amr_final_response_to_ac_cp_f.html

6. Équipe de gestion du risque de Santé Canada. *Cadre décisionnel de Santé Canada pour la détermination, l'évaluation et la gestion des risques pour la santé*, 2000, extrait le 19 novembre 2002 de http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgps/hcrisk_f.pdf

Références pour « Quoi fait quoi? » (p. 26)

1. Robert, Y. La résistance bactérienne la nouvelle guerre froide, *Le médecin du Québec, 37(3)*, mars 2002, p. 41-45.

Références pour « L'utilisation des données relatives à la santé au Canada » (p. 31)

1. Sarwal, S., T. Wong, C. Sevigny et L.-K. Ng. Increasing incidence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection in Canada, *Journal de l'Association médicale canadienne, 168(7)*, 2003, p. 872-873.

2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2000 Supplement, Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Annual Report — 2000*. Atlanta (Georgia) : division de la prévention des MTS, octobre 2001.

3. Santé Canada. Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, le 14 août 2000, extrait le 16 décembre 2003 de http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/std-mts98/index.html

4. Santé Canada. Groupe d'experts du Laboratoire de lutte contre la maladie pour les Lignes directrices canadiennes pour les MTS, *Lignes directrices canadiennes sur les MTS : Édition de 1998*. (Les recommandations divergent dans le cas des femmes enceintes ou qui allaitent.)

5. Tapsall, J. *Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae*, Sydney, Australie : Organisation mondiale de la santé, 2001.

6. Harnett, N., S. Brown, G. Riley, R. Terro et C. Krishan. Sensibilité réduite de *Neisseria gonorrhoeae* aux fluoroquinolones — Ontario, 1992-1994, *Relevé des maladies transmissibles au Canada, 21(3)*, 1995, p. 1-3.

7. Patrick, D., C. Shaw et M. Rekart. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* obtenus en Colombie-Britannique présentant une sensibilité réduite à la ciprofloxacine : un phénomène d'importation, *Relevé des maladies transmissibles au Canada, 21(15)*, 1995, p. 1-2.

8. Rignuette, L., T. Trudeau, P. Turcotte, K. Yeung, R. Remis, L. Perron *et al.* Emergence de souches de *Neisseria Gonorrhoeae* présentant une sensibilité réduite à la ciprofloxacine — Québec, 1994-1995, *Relevé des maladies transmissibles au Canada, 22(15)*, 1996, p. 1-5.

9. Ohye, R., V. Lee, P. Whiticar, P. Effler, H. Doemn, G. Hoff *et al.* Floroquinolone-resistance in *Neisseria gonorrhoeae*, Hawaii, 1999, and decreased susceptibility to azithromycin in *N. Gonorrhoeae*, Missouri, 1999, *Morbidity and Mortality Weekly Report, 49(37)*, 2000, p. 833-837.

10. Brazell, T., C. Peter, M. Ginsberg, J. Montes, G. Bolan, S. Waterman *et al.* Floroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* — San Diego, California, 1997, *Morbidity and Mortality Weekly Report, 47(20)*, 1998, p. 405-408.

11. Les laboratoires provinciaux utilisent la technique de dilution en gélose pour mesurer les concentrations minimales inhibitrices (CMI). On interprète ces valeurs en ayant recours aux critères recommandés par le National Committee for Clinical Laboratory Standards.

12. Sarwal, S., T. Wong, C. Sevigny et L.-K. Ng. Increasing incidence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection in Canada, *Journal de l'Association médicale canadienne, 168(7)*, 2003, p. 872-873. (Source des données : Laboratoire national pour les maladies transmises sexuellement, Laboratoire national de microbiologie, Santé Canada.)